Aus der Hals-Nasen-Ohren-Klinik
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. K.-H. Vosteen

Zur Klinik des Nasopharynxkarzinoms

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Ralf Bräuninger

1985

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. K.-H. Vosteen

Zur Klinik des Nasopharynxkarzinoms

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Ralf Bräuninger

1985

Als Inauguraldissertation Gedruckt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

gez.:

Prof. Dr. A. Hopf

Dekan der Medizinischen Fakultät

Referent:

Prof. Dr. K.-H. Vosteen

Korreferent:

Prof. Dr. B. Grabensee

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methode	4
3. Ergebnisse	8
3.1 Doctor's und patient's delay	9
3.2 Erstsymptom	9
3.3 TNM-Klassifizierung und Staging	9
3.4 EBV-Antikörpertiter	11
3.5 Behandlungsverfahren	12
3.6 Drei- und Fünfjahres-Überlebensraten	13
3.7 Rezidive und Residuen	14
3.8 Todesursache	15
4. Diskussion	16
4.1 Ätiologie des NPC	17
4.2 TNM-Klassifizierung und Stadieneinteilung	21
4.3 Klinische Symptomatik	24
4.4 Diagnose	28
4.5 Bedeutung der EBV-Antikörpertiter für Diagnostik und Verlaufskontrolle	29
4.6 Behandlung	36
4.7 Behandlungsergebnisse	39
4.8 Rezidiv-Lokalisation und Todesursache	41
4.9 Prognostische Kriterien	42
4.10 Nachsorge	43
5. Schlußfolgerungen	45
6. Zusammenfassung	47
7. Tabellen und Abbildungen	48
7.1 Tabellen	48
7.2 Abbildungen	58
8. Literaturverzeichnis	75
9. Danksagung	83
10. Lebenslauf	84

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543905_0127

Zur Klinik des Nasopharynx-Karzinoms

1. Einleitung

Im Gegensatz zu den Endemiegebieten in Asien und China ist das Nasopharynx-Karzinom (NPC) in der westlichen Hemisphäre ein seltener Tumor. In der Bundesrepublik Deutschland sind nur 0,17 % aller Malignome bzw. 2,3 % der bösartigen Geschwülste des Kopf- und Halsbereiches im Nasenrachen lokalisiert (Leipner et al., 1981). Bei einer Inzidenzrate von 0,2 bis 0,4 ist demnach mit jährlich nur etwa 200 Neuerkrankungen zu rechnen. Doch trotz seiner geringen Häufigkeit ist gerade dieser Tumor für den Oto-Rhino-Laryngologen von großem Interesse.

Denn zum einen bleibt die Geschwulst wegen ihres versteckten Sitzes unterhalb der Schädelbasis lange Zeit unbemerkt und führt erst spät zu charakteristischen Symptomen, die den Patienten veranlassen, einen Arzt aufzusuchen. Zum anderen werden unter dem Begriff " NPC " völlig unterschiedliche Geschwülste zusammengefaßt; es sind dies das Plattenepithel-Karzinom (PLC) verschiedener Reifegrade, das undifferenzierte Karzinom das Adeno- und adenoidcystische Karzinom sowie die bösartigen Tumoren nicht epithelialen Ursprungs. Das lymphoepitheliale Karzinom (LEC) vom Typ " Schmincke-Regaud " findet in dieser 1978 von der WHO vorgeschlagenen Einteilung der malignen Geschwülste des Nasopharynx keine Berücksichtigung mehr, sondern wird, häufig als anaplastisches Karzinom, den

undifferenzierten Karzinomen zugerechnet. Die Neudefinition ist bedauerlich, da sich das LEC morphologisch durch typische, nur ihm eigene lymphozytäre Anteile, prognostisch durch seine hohe Radiosensibilität und auch ätiologisch von den übrigen Karzinomen deutlich unterscheidet. Hinzu kommt, daß das LEC noch vor dem Plattenepithel-Karzinom der häufigste Tumor des Nasopharynx ist. Die übrigen Malignome werden demgegenüber nur gelegentlich beobachtet.

Im Hinblick auf die Ätiologie verdient das lymphoepitheliale Karzinom deshalb besondere Beachtung, weil es wahrscheinlich der einzige Kopf-Halstumor des Menschen ist, an dessen Entstehung ein Virus wesentlich beteiligt zu sein scheint. Es handelt sich dabei um das nach seinen Entdeckern benannte Epstein-Barr-Virus (EBV), das erstmals im Burkitt-Lymphom afrikanischer Kinder nachgewiesen und als dessen Ursache erkannt wurde. Das Vorhandensein von EBV-Genom in den Zellen des LEC und hohe EBV-Antikörper-Titer im Blut daran Erkrankter weisen darauf hin, daß auch bei diesem Tumor das Virus eine wichtige Rolle spielt.

Die wahrscheinliche Virus-Ätiologie bei einem Teil der Nasopharynx-Karzinome hat die Tumordiagnostik und die Verlaufskontrolle um serologische Methoden bereichert und wesentlich dazu beigetragen, die experimentelle Forschung zur Entwicklung einer spezifischen, in der Klinik in absehbarer Zeit allerdings noch nicht einsetzbaren Immuntherapie voranzutreiben. Unabhängig davon hat sich die

Behandlung des NPC in den letzten Jahren dahingehend gewandelt, daß operative Eingriffe an den Halslymphknoten-Metastasen unter gewissen Voraussetzungen zugunsten einer alleinigen Strahlenbehandlung aufgegeben worden sind. Ausreichend große Statistiken, die die Überlegenheit dieses Vorgehens gegenüber einer kombinierten radio-chirurgischen Therapie des NPC beweisen, liegen wegen der relativen Seltenheit des Nasopharynx-Karzinoms allerdings noch nicht vor.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, den heutigen Stand der Diagnostik und Behandlung des Nasopharynx-Karzinoms am Krankengut der Universitäts-HNO-Klinik Düsseldorf unter Berücksichtigung der umfangreichen Literatur darzustellen. Dabei soll besonders auf die Ätiologie, die sich daraus ergebenden Möglichkeiten der Diagnostik und der Verlaufskontrolle sowie auf die mit unterschiedlichen Therapieverfahren bisher erreichten Behandlungsergebnisse eingegangen werden. Die Untersuchung beschränkt sich auf das lymphoepitheliale und das Plattenepithel-Karzinom, während die übrigen Geschwülste wegen ihrer Seltenheit keine Berücksichtigung finden.

2. Material und Methode

Ausgewertet wurde das Krankengut der Universitäts-HNO-Klinik Düsseldorf aus den Jahren 1970 bis 1982. Es handelt sich dabei um eine retrospektive Studie anhand der Krankenakten und der seit 1977 für das Tumorregister der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie, verwendeten TNM-Erfassungsbögen. Die Auswertung berücksichtigt neben der Fallzahl, der Alters- und Geschlechtsverteilung sowie der Aufschlüsselung der Tumoren nach ihrem feingeweblichen Aufbau außerdem folgende Kriterien:

2.1 Zeitintervall " Erstsymptom-Arztgang " (patient's delay) und Zeitintervall " Arztgang-Behandlungsbeginn " (doctor's delay).

2.2 Erst- oder Frühsymptom in Abhängigkeit von morphologischen Kriterien.

2.3 TNM-Klassifizierung und Staging.

Die Klassifizierung erfolgt nach den Richtlinien der UICC (1978). Danach ist folgende Einteilung vorgesehen:

Der Primärtumor (T) wird eingeteilt nach der Zahl der Bezirke des Nasenrachenraums, auf die er sich erstreckt. Als Bezirke gelten
1. Dach und Hinterwand: Beginnt auf der Höhe des Übergangs zwischen hartem und weichem Gaumen und endet an der Schädelbasis.
2. Seitenwand: Schließt die Rosenmüller'sche Grube ein.
3. Vorderwand: Besteht aus der Rückfläche des weichen Gaumens.
Anmerkung: Die Grenze der Choanalränder einschließlich des hinteren Septumrandes wird zur Nasenhöhle gezählt.
Es ergibt sich folgende Einteilung:
T0: Keine Evidenz für einen Primärtumor.
T1: Tumor auf einen Bezirk beschränkt (einschl. Tumor, der erst durch positive Probeexzision erkannt wurde).

T2: Tumor beschränkt sich auf zwei Bezirke.
T3: Tumor mit Ausdehnung auf die Nasenhöhle und/oder den Oropharynx.
T4: Tumor mit Ausdehnung zur Schädelbasis und/oder mit Befall der Hirnnerven.
TX: Die Minimalerfordernisse zur Bestimmung des Primärtumors liegen nicht vor.

Für den Befall der regionären Halslymphknoten (N) gilt:
N0: Keine Evidenz für einen Befall der regionären Lymphknoten.
N1: Bewegliche homolaterale Lymphknoten.
N2: Bewegliche kontralaterale oder bilaterale Lymphknoten.
N3: Fixierte regionäre Lymphknoten.

Für Fernmetastasen (M) gilt:
M0: Keine Evidenz für Fernmetastasen.
M1: Fernmetastasen vorhanden.
MX: Die Minimalerfordernisse zur Feststellung von Fernmetastasen liegen nicht vor.

Den TNM - Kriterien entsprechend sieht die UICC untenstehende Stadiengruppierung vor:

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
Stadium IV	T4	N0,N1	M0
	Jedes T	N2,N3	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

2.4 EBV-Antikörper-Titer.

Bei 32/54 Patienten wurden vor der Behandlung oder im weiteren Verlauf der Erkrankung Antikörper-Titer bestimmt (Institut für Virologie im Zentrum für Hygiene, Klinikum der Albert-Ludwig-Universität, Freiburg, Direktor: Prof. Dr. H. zur Hausen), und zwar das Virus Capsid-Antigen (VCA-IgG bzw. VCA-IgA), Early Antigen (EA) sowie Epstein-Barr-Nucleotid-Antigen (EBNA).

Aus technischen und organisatorischen Gründen konnte nicht bei jedem Patienten der Titer für jeweils alle genannten Antigene untersucht werden. Beispielsweise liegen vom VCA-IgA nur wenige

Ergebnisse vor, insbesondere vor Behandlungsbeginn. Es erschien dennoch sinnvoll, die Höhe der Titer in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf der Erkrankung sowohl für jedes einzelne Antigen zu verfolgen, als auch die Titer von verschiedenen, jeweils bei ein- und demselben Patienten untersuchten Antikörpern einander gegenüber zu stellen - und zwar getrennt nach der Diagnose " Plattenepithel-Karzinom " und " lymphoepitheliales Karzinom ". Hierzu war es notwendig, einen geometrischen Mittelwert (GMT = geometric mean titer) zu berechnen. Die Ergebnisse werden graphisch dargestellt.

Bei 13 Patienten - 10 litten an einem LEC, 3 an einem PLC - wurden die Titer nicht nur vor Beginn der Behandlung, sondern auch über unterschiedlich große Zeiträume danach untersucht (Abb. 10 bis 12). Im einzelnen waren das: bei 3 Patienten das VCA-IgG, das EA und das VCA-IgA über ein Jahr, bei 2 Patienten das VCA-IgG und EA über drei Jahre, bei einem Patienten das VCA-IgG und das EA über vier Jahre, bei einem Patienten das VCA-IgG und das EA über ein Jahr, bei einem Patienten das EA und das VCA-IgA über ein Jahr sowie bei je einem Kranken das VCA-IgG über vier Jahre bzw. über fünf Jahre.

In 19 Fällen - 14 LEC und 5 PLC - wurde prätherapeutisch zwar kein Antikörper bestimmt, die Titer wurden bei diesen Patienten nach Behandlungsende jedoch teilweise über Jahre hinweg verfolgt, und zwar: bei 3 Patienten das VCA-IgG und das EA über fünf Jahre sowie das VCA-IgA über zwei Jahre, bei 3 Patienten das VCA-IgG und das EA über vier Jahre sowie das IgA über zwei Jahre, bei 2 Patienten das EA, das VCA-IgG und das VCA-IgA über ein Jahr, bei 2 Patienten das EA und das VCA-IgG über zwei Jahre, bei einem Patienten das VCA-IgG und das EA über vier Jahre sowie das IgA über drei Jahre, bei einem Patienten das VCA-IgG und das EA über vier Jahre und das IgA über ein Jahr, bei einem Patienten das EA und das VCA-IgG über drei Jahre, bei einem Patienten das VCA-IgG und das EA sowie das VCA-IgA über vier Monate sowie bei einem Patienten das VCA-IgG, das EA und das VCA-IgA über zwei Monate. Bei vier weiteren Kranken wurden vom EA und vom

VCA-IgG jeweils nur eine Bestimmung durchgeführt.

2.5 Behandlungsverfahren.

2.6 Drei- und Fünfjahres-Überlebensraten.
Die Überlebensraten (ÜLR) sind nicht korrigiert, sondern als rohe Überlebensraten (crude survival) berechnet. Demnach werden alle Patienten, die sich von einem bestimmten Nachuntersuchungstermin an nicht mehr vorgestellt hatten oder deren Verbleib nicht mehr in Erfahrung zu bringen war, als verloren gegangen (lost of follow up) angesehen und in der Statistik als " verstorben " gewertet. Gleiches gilt für die am Tumor selbst oder an anderer Ursache Verstorbenen. Nur diejenigen Kranken, die am Ende des vorgegebenen Zeitraumes nachweislich noch gelebt hatten, gehen auch als " lebend " in die Berechnung ein.

2.7 Rezidivhäufigkeit.

2.8 Todesursache.

Bei der Besprechung der Ergebnisse werden die Tumoren nicht epithelialen Ursprungs im Detail nicht weiter berücksichtigt, da sie im Krankengut nicht sehr häufig vertreten sind und ihre Behandlung nicht in das Aufgabengebiet des HNO-Arztes fällt.

3. Ergebnisse

Zwischen 1970 und 1982 wurde bei 55 Patienten ein Tumor des Nasopharynx diagnostiziert. Das lymphoepitheliale Karzinom war mit 50,9 % (28/55) nahezu doppelt so häufig vertreten wie das Plattenepithel-Karzinom verschiedener Reifegrade mit 29,1 % (16/55). Die übrigen 20 % (11/55) waren Geschwülste anderer Histologie; darin ist ein Fall enthalten, bei dem eine feingewebliche Untersuchung nicht durchgeführt werden konnte, weil die Patientin unmittelbar nach Klinikaufnahme verstarb (Tab. 1). Weitere drei lymphoepitheliale Karzinome fanden sich außerhalb des Nasopharynx, nämlich zwei im Oropharynx und eines in der Ohrspeicheldrüse.

Seit 1975 beträgt die durchschnittliche jährliche Häufigkeit des NPC in der Düsseldorfer HNO-Klinik 4 bis 5 Fälle (Abb. 1). Die Geschlechtsverteilung entspricht einem Verhältnis von etwa 2:1 zugunsten des männlichen Geschlechts (Abb. 2).

Die in Abb. 3 dargestellte Altersverteilung der Tumorpatienten zeigt für das lymphoepitheliale Karzinom eine auffällige Zweigipfligkeit mit einem ersten Maximum zwischen dem 10. und 19. und einem zweiten Maximum zwischen dem 40. und 49. Lebensjahr. Entsprechendes gilt auch für das Plattenepithel-Karzinom, wobei dessen Gipfel um ein Jahrzehnt zum höheren Lebensalter hin verschoben sind. Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt für das LEC 44,2 Jahre, für das PLC 57,3 Jahre.

3.1 doctor's and patient's delay

Das Zeitintervall zwischen dem Auftreten der ersten subjektiven Beschwerden und der Konsultation eines Arztes lag zwischen wenigen Tagen und 8 Monaten; im Mittel waren es etwa 5 Monate. Die Hälfte aller Patienten (Medianwert) suchte in den ersten vier Monaten, knapp 70 % innerhalb des ersten halben Jahres nach Beginn der Symptome einen Arzt auf (Abb. 4). Das Intervall " Arztgang-Behandlungsbeginn " erstreckte sich von Tagen bis zu 7 Monaten mit einem Medianwert von etwa 4 Wochen. Bei 90 % der Patienten begann die Behandlung innerhalb von 2 Monaten nach Diagnosestellung (Abb. 4).

3.2 Erstsymptom

Aus Tab. 2 geht hervor, daß beim NPC als weitaus häufigstes Frühsymptom eine Schwellung der Halslymphknoten beobachtet wurde. An zweiter Stelle standen rhinologische und danach otologische Symptome, in der Regel blutiger Schnupfen oder Nasenbluten bzw. Ohrenschmerzen. Jeder 10. Patient litt zuerst an diffusen Kopfschmerzen oder an Schmerzen, die in die Tiefe des Mittelgesichts projiziert wurden. Lymphoepitheliale Karzinome gaben sich in jedem zweiten Fall primär durch Halslymphknotenschwellungen, Plattenepithel-Karzinome häufiger durch otologische Symptome zu erkennen.

3.3 TNM-Klassifizierung und Staging

Tab. 3 gibt die Tumorklassifizierung nach dem TNM-System und das Stadium der diagnostizierten Nasopharynx-Geschwülste wieder. Für die Beschreibung der Tumorausdehnung waren im wesentlichen der

Spiegel-, gelegentlich auch der Tastbefund, für die Untersuchung der Halslymphknoten der Palpationsbefund sowie ggfs. die Computer-Tomographie maßgebend. Trotz des relativ großen Anteils sehr kleiner T1-Primärtumoren befanden sich mehr als 80 % der Geschwülste im Stadium III oder IV. Die Ursache hierfür ist in der großen Zahl bereits bei der Erstuntersuchung manifester Halslymphknoten-Metastasen zu sehen. Bei 3/45 Fällen (6,7 %) waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Fernmetastasen vorhanden (2 x in der Lunge, 1 x im Skelettsystem).

In Tab. 4 ist die p-TNM-Klassifizierung, die den histologisch oder autoptisch gesicherten Befunden bei 32 Patienten entspricht, eingetragen. Sie unterscheidet sich nicht wesentlich von der TNM-Tabelle. Lediglich ein Tumor konnte dem Stadium I zugeordnet werden, mehr als 95 % der Geschwülste entsprachen wiederum dem Stadium III und IV.

Bei 34/45 Patienten (75,6 %) war der Halslymphknotenbefall entweder über eine Probeexzision oder am Operationspräparat histologisch überprüft worden (Tab. 5). In 30 Fällen mit präoperativ palpablen Lymphknoten wurde dieser Befund 29 mal histologisch bestätigt. Ein Tastbefund war " falsch positiv ". Von den 4 erwähnten präoperativ als " N_0 " beurteilten Fällen waren 2 " falsch negativ ", d.h. im mikroskopischen Präparat konnten doch Tumorzellen nachgewiesen werden. Insgesamt stellten sich von 34 präoperativen Palpationsbefunden 31 (91,2 %) als richtig heraus.

3.4 EBV-Antikörper-Titer

Bei insgesamt 32/44 Patienten mit einem NPC wurden entweder vor Behandlungsbeginn und/oder während des späteren Krankheitsverlaufes Antikörpertiter bestimmt. Prätherapeutisch war dies bei 13 Patienten der Fall (Abb. 5). Im Gegensatz zum Plattenepithel-Karzinom liegt die Höhe des jeweiligen Titers vor Behandlungsbeginn beim lyphoepithelialen Karzinom fast immer oberhalb des normalen Grenzwertes. Der geometrische Titer-Mittelwert (GMT) verdeutlicht dies besonders: beim lymphoepithelialen Karzinom sind die Titer für VCA-IgG, EA und VCA-IgA deutlich erhöht, während sie für das Plattenepithel-Karzinom unterhalb des Grenzwertes liegen. Der EBNA-Titer des LEC unterscheidet sich nur sehr diskret von dem des PLC. Bei den Kranken, bei denen gleichzeitig mehrere Antikörper-Titer untersucht wurden, korrelierten die VCA-IgG- mit den EA-Titern am besten, während der Vergleich des VCA-IgA- mit dem VCA-IgG- bzw. EA-Titer keine so gute Übereinstimmung ergab (Abb. 6 bis 8).

Bei den 10 Kranken mit einem LEC, bei denen der Titer nicht nur vor Behandlungsbeginn, sondern auch im Anschluß daran über einen längeren Zeitraum gemessen worden war, ergab sich folgendes: in 5 Fällen nahm die Höhe der Titer nach Behandlungsende deutlich ab, in weiteren 5 Fällen blieb sie etwa auf dem Ausgangsniveau. Bei 8 Patienten stiegen die Titer im weiteren Krankheitsverlauf wieder an oder blieben unverändert hoch; bei 4 dieser Patienten war klinisch ein Tumorresiduum oder- rezidiv erkennbar, 4 Kranke blieben trotz steigender oder persistierender hoher Titer tumorfrei. In 2 weiteren Fällen sank der zunächst hohe Titer ab bzw. blieb im Grenzbereich,

wobei einmal ein Resttumor, das andere Mal kein Tumorgewebe erkennbar war (Abb. 9 - 11).

Dieses zum objektiven Krankheitsverlauf widersprüchliche Verhalten der Antikörper-Titer kommt auch im geometrischen Mittelwert zum Ausdruck (Abb. 9 - 11):Alle Antikörper-Klassen fielen nach Behandlungsende mehr oder weniger deutlich ab, stiegen dann jedoch innerhalb eines Jahres wieder über den Grenzwert an - und zwar unabhängig vom Behandlungserfolg. Daraus ergibt sich, daß bei 5 der 10 Patienten mit LEC und kompletter Titerbestimmung dessen Verhalten mit dem Krankheitsverlauf in Einklang stand, d.h. niedrige Titer nach Behandlungsende und Wiederanstieg bei Auftreten eines Tumorrezidivs. Bei den übrigen 5 Kranken gab es zumindest während der Nachbeobachtungszeit keine entsprechende Korrelation.

3.5 Behandlungsverfahren

Aus Tab. 6 ist die Art der Behandlung ersichtlich: Der Primärtumor wurde grundsätzlich bestrahlt. Im allgemeinen wurden am Betatron (20 MeV) eine Gesamtdosis von 60 Gy bzw. 2 x 40 Gy mit einer dazwischen liegenden Pause von 3 Monaten über rechts- und linksseitig opponierende Stehfelder appliziert. Die Einzeldosis betrug insgesamt 2 Gy. In etwa der Hälfte der Fälle wurden die Halslymphknoten im Rahmen einer radikalen oder funktionellen Neck-dissection entfernt. Zusätzlich wurden beide Halsseiten ebenfalls mit voller Tumordosis bestrahlt. 8 Patienten wurden nach Teilsynchronisation mit 5-Fluorouracil (Chen et al.,1971;Nitze et al.,1974; Bartual et al.,1982; Ganzer 1985) bestrahlt, davon 5 nach vorausgegangener Neck-dissection. In einem Fall wurde nur eine Halslymphknotenausräumung durchgeführt, 2 Patienten

erhielten keine Behandlung. In der Gruppe der nur bestrahlten bzw. synchronisiert behandelten Patienten überwiegt das Spätstadium IV deutlich (siehe auch 3.7).

3.6 Drei- und Fünfjahres-Überlebensraten

29/44 Patienten mit einem NPC - die bei Klinikaufnahme verstorbene Patientin bleibt unberücksichtigt - konnten wenigstens drei Jahre, 20/44 Patienten wenigstens fünf Jahre lang nachbeobachtet werden. Für das lymphoepitheliale und das Plattenepithel-Karzinom zusammen betrug die Dreijahres-Überlebensrate 55,2 % (Abb. 12), die Fünfjahres-Überlebensrate 50 % (Abb. 13). Für das Plattenepithel-Karzinom des Nasopharynx allein ergaben sich Drei- bzw. Fünfjahres-Überlebensraten von 25 % bzw. 14,3 % (Abb. 14 und 15). Beim lymphoepithelialen Karzinom lagen die Drei- und Fünfjahres-Überlebensraten bei 76,5 % bzw. 69,2 % (Abb. 16 und 17).

In Tab. 7 sind Überlebensraten in Abhängigkeit von den in Tab. 6 genannten ersten drei Behandlungsarten zusammengefaßt. Die entsprechenden Fallzahlen verringern sich bei dieser Betrachtungsweise naturgemäss stark. Mit Neck-dissection und Bestrahlung wird mit 55,6 % eine Fünfjahres-Überlebensrate erreicht, die derjenigen nach alleiniger Bestrahlung mit 60 % in etwa entspricht. Von den synchronisiert behandelten Fällen überlebte nur einer von drei Patienten den Fünfjahreszeitraum, entsprechend Tab. 6 sind in dieser Gruppe allerdings fast ausschließlich Tumoren des Stadiums IV enthalten (siehe auch 3.7).

3.7 Rezidive und Residuen

Aus Tab. 8 geht hervor, daß sich bei 14/43 Patienten (32,6 %) - 2 Kranke wurden nicht behandelt - nach Behandlungsende Tumorresiduen nachweisen ließen bzw. Rezidive auftraten. Der Resttumor war in jedem der 5 Fälle im Nasenrachen lokalisiert. Rezidive fanden sich dreimal im Bereich der Halslymphknoten und sechsmal im Nasenrachen. LEC und PLC waren dabei gleich häufig vertreten. Von den 9 Tumorrezidiven wurden 5 innerhalb des ersten, zwei innerhalb des zweiten und jeweils eines innerhalb des dritten und vierten Jahres nach Behandlungsende beobachtet.

Tab. 9 gibt die Überlebensraten der Patienten mit Tumorrest bzw. -rezidiv in Abhängigkeit von der Histologie wieder. Von den 14 Patienten dieser Gruppe (siehe Tab.8) konnten 13 über einen Zeitraum von drei Jahren und 9 über einen Zeitraum von fünf Jahren beobachtet werden. Nach drei Jahren lebten noch 76,9 % und nach 5 Jahren immerhin noch 55,6 %. Speziell unter den Lymphoepitheliomen gab es bei den Landzeitüberlebenden jahrelange Verläufe mit Tumor, was bei Plattenepithelkarzinomen nur einmal der Fall war.

Die 14 Rezidive und Residuen wurden in 11 Fällen einer erneuten Strahlenbehandlung zugeführt (davon dreimal unter Synchronisationsbedingungen). Jeweils einmal wurde eine Neck-dissection mit anschließender Bestrahlung, sowie eine Chemotherapie und einmal keine Therapie durchgeführt.

3.8 Todesursache

Bei 10 der insgesamt 12 Verstorbenen ließ sich die Todesursache nachträglich in Erfahrung bringen. 8 Patienten waren am Tumor, 2 an anderer Ursache, d.h. an einem zentralen Regulationsversagen bzw. an einer Lungenembolie, ad exitum gekommen. Obgleich bei 10 der 12 Verstorbenen die Halslymphknoten vor Behandlunsbeginn vom Tumor befallen waren, erlag kein Patient einem Rezidiv in diesem Bereich.

Die geringe Zahl der " echten " Verstorbenen erklärt sich durch zehn Patienten, die aufgrund einer nicht erfolgten Wiedervorstellung bei der Nachuntersuchung als lost of follow up gelten und damit in der Überlebensstatistik als " verstorben " gewertet werden mußten.

4. Diskussion

Unter " Nasopharynx " wird das mit einem Volumen von 6,8 cm^3 (Scheerer et al.,1980) sehr enge obere Drittel des Rachens verstanden. Das Dach des Nasopharynx wird von der Unterfläche des Os sphenoidale mit der darin befindlichen Keilbeinhöhle sowie von der pars horizontalis ossis occipitalis gebildet. Die Hinterwand beginnt an der Tonsilla pharyngea und setzt sich nach kaudal bis zu einer gedachten Linie in Höhe des freien Randes des Gaumensegels fort. Die Seitenwand umfaßt den Thorus tubarius sowie den Recessus pharyngeus, die sogenannte Rosenmüller'sche Grube. Nach den bereits erwähnten Empfehlungen der UICC (1978) wird diese Grube zur lateralen Wandung des Nasopharynx gerechnet, obgleich sie streng genommen im Winkel zwischen Dach, Hinterwand und Seitenwand gelegen ist. Die Vorderwand des Nasopharynx wird durch die Rückfläche des weichen Gaumens und den Eingang zur Nasenhöhle gebildet. Die Hinterkante des Nasenseptums und der Rand der Choanen zählen bereits zur Nase. Nach kaudal geht der Nasopharynx in den Oropharynx über.

Wie überall im Kopf-Halsbereich kann grundsätzlich auch im Nasopharyn jede Art von Tumor entstehen. Wie Tab. 1 verdeutlicht und entsprechen den Angaben in der Literatur (von Ilberg et al.,1976;Mc Callum,1974; Choa,1974; Sesterhenn et al.,1982; Dickson,1981; Mow-Ming Hsu et al., 1982; Applebaum et al.,1982; Mallen et al.,1974; Easton et al.,1980; Levine,1980; Lindström et al.,1975; Shanmugaratnam et al.,1979; Hoppe et al.,1976; Cammoun,1974; Hohenberg,1982; Huang Shu-Chen,1980; Larss et al.,1976; Scanlon et al.,1967; Chen et al.,1971) überwiegen die Karzinome jedoch bei weitem. Unter diesen wiederum steht das lympho-

epitheliale Karzinom vom Typ Schmincke-Regaud an erster Stelle, gefolgt von den nicht verhornenden und verhornenden Plattenepithel-Karzinomen.

Histologisch handelt es sich beim lymphoepithelialen Karzinom um ein entdifferenziertes Karzinom mit einzelnen oder meist in Ballen angeordneten Zellen, in der Regel strangförmig durchsetzt von Lymphozyten und Plasmazellen. Die Tumorzellen besitzen große helle vesikuläre Zellkerne mit randständigen, prominenten Nucleoli. Das basophile Zytoplasma ist zur Peripherie hin unscharf, so daß die Zellgrenzen oft nicht klar auszumachen sind und man den Eindruck eines Syncytiums gewinnen kann (Schmincke,1921). Der kapsellose Tumor wächst typischerweise oft große Strecken infiltrierend unter erhaltenem Epithel im Gegensatz zum eher ulzerierenden oder erodierenden Plattenepithelkarzinom.

4.1 Ätiologie des NPC

Die ausgeprägte lymphozytäre Infiltration eines Teils der Nasopharynx-Karzinome und die auffällige Epidemiologie mit einer über einhundertmal höheren Inzidenz in asiatischen Endemiegebieten, beispielsweise in Südchina, gegenüber der westlichen Hemisphäre weckten das Interesse an der Ätiologie dieses Tumors. In der Hauptsache werden drei Ursachen, die zur Entstehung eines Nasenrachen-Karzinoms führen können, diskutiert: Genetische Faktoren, Umwelteinflüsse und eine Virusinfektion.

4.1.1 In der südchinesischen Bevölkerung prädisponiert verschiedenen Untersuchungen zufolge (Simons et al.,1974) das Vorhandensein bestimmter Histokompatibilitätsantigenkombinationen vom HLA-Typ (human lymphocyte antigen system A) zur Entwicklung eines Nasopharynx-

Karzinoms: Menschen mit HLA 2 im ersten Locus und weniger als zwei Antigenen im zweiten Locus besitzen ein erhöhtes NPC-Risiko. In Europa gelang es allerdings nicht, auffällige genetische Merkmale bei NPC-Patienten nachzuweisen. Weder konnten ein spezielles HL-ABC-Antigen entdeckt, noch die für Asiaten typischen HLA-Kombinationen nachgewiesen werden (Beigel, 1983). Im Hinblick auf das genetische NPC-Risik muß man sich die Frage stellen, ob es sich bei Asiaten und Europäern tatsächlich um den gleichen Tumor handelt. Eine Antwort auf diese Frage steht noch aus.

4.1.2 Die exzessive Häufung des NPC in China - und zwar nur in einigen Provinzen des Südens - läßt vermuten, daß Umgebungseinflüsse und bestimmte Gewohnheiten in der Bevölkerung an der Enstehung dieses Tumors wesentlich mitbeteiligt sind. Gedacht wird in diesem Zusammenhang an das Kochen und Heizen in abzugslosen Behausungen, den dabei entstehenden Petroleumrauch, die Ernährung mit gesalzenem Fisch und bestimmte Schnupfgewohnheiten (Choa, 1974). Die in China ausgesprochen häufige, chronische hyperplastische Pharyngitis, die im Rahmen von Reiheuntersuchungen bei über 50 % der Bevölkerung nachgewiesen werden kann, stellt möglicherweise einen zusätzlichen Risikofaktor dar (Han-Sen Chen, 1982). Die üblicherweise für die Karzinogenese bedeutsamen Risikofaktoren Nikotin, Alkohol und Medikamentenabusus scheinen beim NPC keine wesentliche Rolle zu spielen (Döhnert, 1977).

Der Einfluß, den Umwelt und Lebensgewohnheiten, aber auch endogene Faktoren auf die Inzidenz des NPC ausüben, wird durch Untersuchungen

bei nach Kalifornien ausgewanderten Chinesen unterstrichen: In der ersten im Gastland geborenen Generation fand sich eine der dem Heimatland entsprechende hohe Erkrankungsrate, die dann von Generation zu Generation niedriger wurde und sich allmählich der des Gastlandes anglich (Buell, 1974). Umgekehrt beobachtete Henderson (1974) bei Kindern von Weißen aus den USA, die in Südchina geboren wurden, ein deutlich erhöhtes NPC-Risiko. Genetische Einflüsse können nicht die Ursache für diese Resultate sein. Demnach ist es sehr wahrscheinlich, daß Umwelteinflüsse für das Nasopharynx-Karzinom ätiologisch von Bedeutung sind.

4.1.3 Der dritte ätiologische Faktor beim NPC ist dessen Virusgenese. Sie wird für die Gruppe der undifferenzierten Karzinome, insbesondere das lymphoepitheliale Karzinom vom Typ Schmincke-Regaud diskutiert, da nur letzteres von den bereits erwähnten immunkompetenten B-Lymphozyten durchgesetzt ist. Das LEC tritt nämlich nur bei Individuen, die mit Ebstein-Barr-Virus infiziert sind, auf (Epstein und Achong, 1977). Das bedeutet allerdings nicht, daß jeder EBV-Infizierte auch an einem LEC erkrankt. Die Erstinfektion im Kindesalter oder der Adoleszenz bleibt vielmehr in den allermeisten Fällen symptomlos oder führt zum Bild der infektiösen Mononucleose. Ausserdem beginnt die Entwicklung der Geschwulst sicher nicht zum Zeitpunkt der Erstinfektion, sondern Jahre oder Jahrzehnte danach (de Thé, 1976).

Nachdem zunächst nur in den B-Lymphocyten des Tumors EB-Viren nachgewiesen werden konnten, ist es mittlerweile gelungen, das EBV-Genom auch in den epithelialen Tumorzellen darzustellen (zur Hausen et al., 1970; zur Hausen et al.,1972; Epstein und Achong,1977). Die EBV-DNA-

Moleküle sind sowohl extrachromosal als auch in der Wirtszell-DNA selbst vorhanden. Zur Zeit sprechen vier Kriterien für eine virale Induktion des undifferenzierten Nasopharynx-Karzinoms vom Typ Schmincke-Regaud:

a) Im Tumor sind virale genetische Informationen und virale Antigene vorhanden (zur Hausen et al.,1970; zur Hausen et al.,1972; Wolf et al., 1975; Nadol,1977; Trumper,Epstein et al.,1977; Wilmes et al.,1982)

b) Bei Primaten gelingen die virusabhängige Tumorerzeugung und die Re-Isolation von EBV aus diesen Geschwülsten (Epstein et al.,1973; Epstein, zur Hausen et al.,1975)

c) In Gewebekulturen lassen sich normale menschliche Zellen durch EBV transformieren und menschliche Nabelschnurlymphocyten immortalisieren (Al-Moslih et al.,1976; de Thé,Ho et al.,1969).

d) Bei Tumorkranken finden sich hohe EBV-Antikörper-Titer, die bei Heilung abfallen und bei Auftreten eines Rezidivs wieder ansteigen können (siehe 4.5).

Diese Resultate der wissenschaftlichen Grundlagenforschung beweisen letztlich nicht mit Sicherheit, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Epstein-Barr-Virus und dem Nasopharynx-Karzinom besteht. Berücksichtigt man aber, daß das Virus nach einmal stattgefundener Erstinfektion lebenslang im Organismus verbleibt - unter Umständen in der Ohrspeicheldrüse (Wilmes et al.,1981) - , so liegt der Gedanke nahe, daß seine vermutete onkogene Eigenschaft bei Hinzukommen irgendeines Kofaktors, vielleicht in Kombination mit einer

genetischen Prädisposition, wirksam werden und zur Entstehung eines LEC führen kann. Die multifaktorielle Genese des LEC würde erklären, weshalb die Incidenz in der westlichen Hemisphäre so gering ist, obgleich die Durchseuchung der Bevölkerung mit EBV bei etwa 90 % liegt (de Thé,1976). Weiterhin spricht einiges dafür, daß das Ko-Karzinogen exogener Natur sein muß und in den Endemiegebieten Asiens offenbar besonders häufig vorhanden ist. Die hohe Incidenzrate in diesen Gegenden ließe sich allerdings auch damit begründen, daß das ubiquitär verbreitete EBV in Form verschiedener Subtypen unterschiedlicher Pathogenität, wie dies etwa von Influenza- und Polioviren bekannt ist, vorkommt. Wenngleich mittlerweile deutliche Hinweise auf eine Mitbeteiligung des Epstein-Barr-Virus an der Entstehung des Nasopharynx-Karzinoms vorliegen, muß man sich aber doch fragen, weshalb in einer identischen anatomischen Region unter - zumindest in Asien - denselben äußeren Umständen zwei unterschiedliche Arten von Karzinomen, von denen das eine virusinduziert ist, auftreten.

4.2 TNM-Klassifizierung und Stadieneinteilung beim NPC

Die Klassifizierung der Nasopharynx-Karzinome ergibt sich aus der Größe des Tumors, dem Befall der regionären, d.h. der Halslymphknoten sowie aus dem Vorhandensein von Fernmetastasen. Die von der UICC (1978) hierzu erarbeiteten Empfehlungen sind auf Seite 4 und 5 wiedergegeben.

Wegen der relativen Unübersichtlichkeit und der räumlichen Enge des Nasopharynx bereitet gerade die Unterscheidung der Primärtumorgrößen T_1 und T_2 große Schwierigkeiten. Selbst bei einem Durchmesser des

Tumors von nur 0,5 cm läßt sich, namentlich wenn er in der Rosenmüller'schen Grube lokalisiert ist, häufig nicht sicher entscheiden, ob die Geschwulst nun einem oder zwei Bezirken des Nasopharynx zuzuordnen ist und damit als T_1 oder T_2 zu gelten hat. Da die T_1- und T_2-Geschwülste des Nasopharynx ohnehin fast die gleiche Prognose besitzen, schlägt Ho vor, beide Primärtumorgrößen zusammenzufassen (Dickson, 1981 ; Ho , 1978).
Gleichzeitig wendet er sich aber auch gegen die von der UICC vorgeschlagene Beschreibung des Lymphknotenbefalls. Er möchte die Metastasen nach der Höhe (" level ") ihres Sitzes und nicht nach der Seite des Halsbefalls (uni- oder bilateral) und der Beweglichkeit (fixiert oder mobil) bewertet wissen. Seine Vorschläge beruhen auf der praktischen Erfahrung des Radiotherapeuten, der insbesondere die Halsfelder nach dieser Klassifikation genauer einstellen zu können glaubt.

Das aus dem TNM-System entwickelte Staging ergibt nicht nur in unserem Krankengut ein deutliches Überwiegen der fortgeschrittenen Tumorstadien. Bei mehr als 80 % der Kranken befindet sich der Tumor im Stadium III oder IV. Dies ist auf die frühzeitige regionale Metastasierung des NPC zurückzuführen. Im Schrifttum reichen die Angaben über den Halslymphknotenbefall von 57 % bis 90 %, wobei im Mittel drei von vier Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits an Halslymphknotenmetastasen leiden (Bertram et al.,1982; Wang,1977; Bui Nghia, 1978; Parikh, 1978; Lindström et al.,1975; Hoppe et al., 1976; Hohenberg, 1982 ; Huang Shu-Chen, 1980; Larsson et al.,1976; Mesic et al.,1981; Scanlon et al.,1967; Payne,1983; Leipner et al.,

1981; Caliebe et al., 1982; Muhle,1982). Auch in unserem Krankengut liegt der Halslymphknotenbefall bei etwa 75 %.

Die von einigen Autoren (von Ilberg et al., 1976; Applebaum,1982; Chen et al.,1971) vertretene Ansicht, daß das LEC bei geringerer Größe des Primärtumors häufiger und früher als das PLC in die cervikalen Lymphknoten metastasiert, läßt sich anhand des eigenen Krankengutes in dieser Form nicht bestätigen. Der Halslymphknotenbefall ist in beiden Gruppen vielmehr gleich groß und auch in der Ausdehnung des Primärtumors sind deutliche Unterschiede nicht auszumachen. Allerdings - und insofern ist den genannten Autoren zuzustimmen - ist das entscheidende Erstsymptom beim LEC in der Tat außerordentlich häufig eine Vergrößerung der Halslymphknoten (Tab.2).

Bemerkenswert ist weiterhin der frühzeitige bi- oder kontralaterale Lymphknotenbefall. Er beruht auf den die Mittellinie kreuzenden Lymphabflußwegen im parapharyngealen Raum (Alth et al.,1976; Jung, 1974) und ist ein wesentlicher Grund für den hohen Anteil fortgeschrittener Tumorstadien (Tab. 3 und 4).

Das weitgehende Fehlen von Fernmetastasen im eigenen Krankengut zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung (Tab. 3) entspricht zwar den Befunden von Huang Shu-Chen (1980), nicht jedoch dem allgemeinen Tenor des Schrifttums. Danach muß bei etwa jedem zehnten Kranken mit Absiedlungen in das Skelettsystem, die Lunge oder die Leber gerechnet werden (Leipner et al.,1981; Dickson, 1981; Parikh,1978; Mesic et al.,1981; Alth et al., 1976; Slanina,1979; Muhle,1982; Urdaneta et al.,1976).

4.3 Klinische Symptomatik des NPC

Grundsätzlich lassen sich die zu erwartenden Krankheitssymptome bei dem Nasopharynx-Karzinom aus der Primärlokalisation des Tumors und einen möglichen Ausbreitungsrichtungen ableiten. Am häufigsten wächst die Geschwulst nach kranial, wobei sie den die Schädelbasis durchbohrenden Blugefäßen und Hirnnerven folgt. Bei Tumorwachstum nach oben oder seitlich vorn werden die Hirnnerven II bis VI befallen, ophthalmologische Symptome stehen im Vordergrund. Bei mehr nach seitlich - hinten gerichtetem Wachstum werden der obere retro- und parapharyngeale Raum und der Bereich der extrakraniellen seitlichen Basis der mittleren Schädelgrube mit den Hirnnerven IX bis XII erreicht. Die Vagusparese ist in diesen Fällen ein häufiges Symptom. Bei Ausdehnung des Tumors nach kaudal und/oder vorn sind frühzeitig rhinologische und otologische Beschwerden zu erwarten. Einbrüche in die Schädelbasis mit Hirndrucksteigerung und Kopfschmerzen sind ebenfalls möglich, werden in der Regel jedoch erst im Spätstadium beobachtet. Unabhängig von der Ausbreitungsrichtung, namentlich jedoch bei Befall der Flügel-Gaumen-Grube, tritt mehr oder weniger rasch eine Mitbeteiligung des N. trigeminus auf. Die Patienten klagen in diesem Fall über einen " bohrenden " Schmerz in der Tiefe des Gesichtes.

4.3.1 Sowohl hinsichtlich des Wachstumsverhaltens der Primärgeschwulst als auch der lokalen Metastasierung kann man gewisse Unterschiede zwischen dem LEC und dem PLC beobachten: Das lymphoepitheliale Karzinom breitet sich eher tief submucös unter dem häufig intakten Oberflächenepithel aus und infiltriert benachbarte Strukturen relativ früh. Es neigt zu lymphogener Metastasierung in die regionären Lymphknoten.

Demgegenuber wächst das Plattenepithel-Karzinom oftmals exophytisch erosiv, nach längerem Bestehen allerdings ebenfalls destruierend. Neben der lymphogenen wird häufiger als beim LEC auch eine haematogene Metastasierung beobachtet.

Solange das NPC noch klein ist (T_1 oder T_2), wird man die oben im Grundsatz erörterte Symptomatik jedoch kaum einmal antreffen. Denn das mit Abstand häufigste Frühsymptom gerade zu Beginn des Tumorwachstums ist die Halslymphknotenschwellung (Tab. 2). Der Kranke bemerkt sie häufig nicht oder hält sie, zumal sie schmerzlos ist, nicht für ungewöhnlich. Auch im Schrifttum wird ganz überwiegend auf die Vergrößerung eines oder mehrerer Halslymphknoten als Erstsymptom beim NPC hingewiesen; Schwerhörigkeit und Paukenerguss als Folge eines durch Tumorinfiltration verlegten pharyngealen Tubenosteums sowie nasale Obstruktion mit Rhinorrhoe folgten erst an zweiter und dritter Stelle (von Ilberg et al.,1976; Mc Callum, 1974; Dickson et al.,1981; Caliebe et al.,1982; Wang,1977; Easton et al.,1980; Parikh et al.,1978; Lindström et al.,1975; Hoppe et al.,1976; Cammoun,1974; Mesic et al.,1981 Alth et al.,1976; Slanina et al.,1979; Toomey,1973; Muhle,1982; Thompson et al.,1970; Perez et al.,1969; Payne,1983).Lediglich Leipner et al. (1981), John et al. (1980), Hohenberg (1982), Vogel (1970) und Papavasiliou (1974) geben andere Reihenfolgen der Erstsymptome an.

In diesem Zusammenhang soll auf eine Besonderheit des regionären Halslymphknotenbefalls beim NPC ausdrücklich hingewiesen werden: Die am frühesten befallenen Halslymphknoten liegen häufig nicht im Bereich der oberflächlichen und tiefen Jugulariskette, sondern

prävertebral und hinter dem Ansatz des M. sternocleidomastoideus. Sie sind der Palpation naturgemäß nicht zugänglich. Des weiteren sollte auch an den nuchalen Abflußweg gedacht werden, wenngleich er keineswegs immer den Ort der Erstmanifestation regionärer Metastasen darstellt.

4.3.2 Unabhängig davon, daß LEC und PLC nach länger bestehendem Krankheitsverlauf etwa gleich häufig in die Halslymphknoten metastasieren, ergibt sich als Reihenfolge der Frühsymptome:

a) Ein- oder beidseitige indolente Halslymphknotenschwellungen, besonders nuchal (namentlich beim lymphoepithelialen Karzinom).

b) Allmählich zunehmende Behinderung der Nasenatmung mit oder ohne schleimig-eitrige bzw. haemorrhagische Sekretion. Als besonderer Hinweis auf ein NPC muß die Einseitigkeit der Rhinorrhoe, besonders bei Kindern und Jugendlichen, gewertet werden.

c) Langsam zunehmende einseitige, gelegentlich auch beidseitige Mittelohrschwerhörigkeit, häufig mit Ergußbildung.

d) Diffuse Kopfschmerzen oder " bohrende " Schmerzen, die in die Tiefe des Gesichtsschädels projiziert werden.

e) Hirnnervenausfälle, vor allen Dingen die einseitige Abduzenzparase, die einseitige Vagusparase mit Stimmbandlähmung und Heiserkeit sowie die unklare Trigeminusneuralgie.
An dieser Stelle sei aus historischen Gründen die Trotter'sche Trias (Trotter,1911) beim Nasopharynx-Karzinom erwähnt. Zu ihr gehören Hypoakusis, Maxillarisneuralgie und eine Veränderung der Beweglichkeit

des Weichgaumens.

4.3.3 In Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik interessieren natürlich auch die Zeitspannen, die zwischen dem Auftreten der ersten Beschwerden und dem Artzgang (patient's delay) sowie der Erstuntersuchung und dem Behandlungsbeginn (doctor's delay) vergehen. Der patient's delay ergibt sich aus der Art und Intensität der Beschwerden und aus der individuellen Toleranz des Patienten gegenüber einer Änderung seines Gesundheitszustandes. Auf die Tatsache, daß indolente Halslymphknotenvergrößerungen häufig nicht bemerkt oder nicht entsprechend gewürdigt werden, wurde bereits hingewiesen. Aber auch eine zunehmende Behinderung der Nasenatmung mit oder ohne Sekretion oder eine einseitige, sich langsam entwickelnde Schwerhörigkeit werden von den Betroffenen Monate toleriert, ehe sie einen Arzt aufsuchen. Die in Abb. 4 angegebene Zeitspanne für die durch Patienten verursachte Verzögerung der Diagnose ist im eigenen Krankengut insgesamt jedoch immer noch kürzer als dies dem Durchschnitt der Literatur entspricht (Mc Callum,1974; Hoppe et al.,1976; Cammoun,1974; Alth et al.,1976; Muhle,1982). Offenbar hat sich das " Gesundheitsbewußtsein " der Bevölkerung während der vergangenen 10 Jahre gebessert, wie auch Hohenberg (1982) und Vogel (1970) festgestellt haben wollen. Aus dem Rahmen der zitierten Publikationen fallen Berichte von Lindström et al. (1975) sowie Slanina et al. (1979), die in ihrem Krankengut ein Durschnittsintervall beim patient's delay von weniger als einem Monat bzw. eine Zeitspanne vom Auftreten der Erstsymptome bis zum Behandlungsbeginn von 6 Wochen errechneten.

Wesentlich kürzer als der patient's delay ist naturgemäß der Zeit-

raum, der zwischen Diagnosestellung und dem Behandlungsbeginn verstreicht. Er ist im wesentlichen davon abhängig, ob der Patient sofort einen HNO-Facharzt oder zunächst beispielsweise seinen Hausarzt aufsucht. Letzterer beherrscht normalerweise die subtile Untersuchungstechnik, die zum Nachweis eines NPC erforderlich ist, nicht, und ist darüber hinaus mit dem Krankheitsbild nicht derart vertraut, daß er aus dem Alarmsymptom einer Halslymphknotenvergrößerung oder einer behinderten Nasenatmung entsprechende Rückschlüsse zu ziehen in der Lage wäre. Dies kommt darin zum Ausdruck, daß sich das Zeitintervall " Arztgang-Behandlungsbeginn " immerhin von Tagen bis zu 7 Monaten erstreckt (Abb. 4).

4.4 Diagnose des NPC

Wegen der Seltenheit des Krankheitsbildes, der Vielfalt möglicher Symptome und der versteckten Lage des Nasopharynx ist die Diagnose des Nasenrachen-Karzinoms namentlich zu Beginn der Erkrankung schwierig. Für den HNO-Facharzt versteht es sich von selbst, bei jedem Patienten unabhängig von seinen Beschwerden den Nasopharynx in die Untersuchung mit einzubeziehen (Rhinskopia posterior). Besonders gründlich, ggfs. in örtlicher Betäubung oder in Allgemeinanästhesie und unter Zuhilfenahme von Endoskopen muß dies geschehen, wenn der Patient über Beschwerden klagt oder Symptome aufweist (siehe Seite 25), hinter denen sich ein NPC verbergen könnte.

Bei vergrößerten Halslymphknoten muß nach dreiwöchiger erfolgloser Behandlung die Diagnose durch eine Biopsie gesichert werden. Bei Verdacht auf das Vorliegen eines NPC empfiehlt es sich auch bei glattem Rachendach

eine Probeexcision aus der Schleimhaut zu entnehemn, da der Tumor wegen seines oftmals submucösen Wachstums leicht übersehen werden kann. Bei bereits erkennbarem Geschwulstgewebe sind eine Tomographie der Schädelbasis in posteriorer-anteriorer Richtung sowie eine Computer-Tomographie dieser Region zur Beurteilung der Tumorausdehnung unerläßlich. Wenn möglich, sollte auch stets eine Computer-Tomographie der Halsweichteile veranlaßt werden, da sich nur mit ihrer Hilfe der Befall insbesondere der retropharyngealen Lymphknoten frühzeitig erkennen läßt.

Zu jeder NPC-Diagnostik gehört schließlich die Bestimmung der Antikörper-Titer gegen das Epstein-Barr-Virus. Besonders aufschlußreich zum Nachweis des Nasenrachen-Karzinoms sind das VCA-IgG, das EA und das VCA-IgA. Es empfiehlt sich die gleichzeitige Bestimmung mehrerer dieser Antikörper-Klassen, da sich durch die Kombination der Resultate eine höhere diagnostische Sicherheit erreichen läßt. Differntialblutbild und Blutkörpersenkungsgeschwindigkeit besitzen für die Diagnostik des NPC keine Bedeutung.

4.5 Die Bedeutung der EBV-Antikörper-Titer für die Diagnostik und die Verlaufskontrolle beim NPC

Die Mitbeteiligung des Epstein-Barr-Virus an der Enstehung des Nasopharynx-Karzinoms muß zwangsläufig mit dem Vorhandensein normalerweise im menschlichen Organismus nicht vorhandener Antikörper einhergehen. Da das EBV aber auch der Erreger einer sehr häufigen Mandelentzündung, der infektiösen Mononucleose, ist und wenigstens 90 % der westeuropäischen Bevölkerung während ihres Lebens mit diesem Virus in Kontakt kommen, kann der EBV-Antikörper-Titer andererseits kein absolut sicheres Merk-

mal für einen manifesten Nasenrachentumor oder ein erhöhtes NPC-Risiko darstellen. Deswegen sind Publikationen die den Titerwerten in diesem Zusammenhang einen " Absolutheitsanspruch " hinsichtlich Diagnostik und Verlaufskontrolle zubilligen, kritisch zu beurteilen. Immerhin läßt sich jedoch, wie bei anderen Virusinfektionen auch, aus der Höhe und dem Ergebnis einer Kombination verschiedener Antikörper-Titer in vielen Fällen darauf schließen, ob im Einzelfall eine gewissermaßen passagere Infektion mit EBV stattgefunden hat oder ob der Erreger im Organismus zum Zeitpunkt der Untersuchung noch " virulent " ist. Mit dieser Einschränkung soll im folgenden untersucht werden, inwieweit die EBV-Antikörper-Titer bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle des NPC hilfreich sein können.

In zahlreichen Veröffentlichungen über das NPC und die EBV-Antikörper-Titer wird letzteren eine große diagnostische und prognostische Bedeutung beigemessen. Die Beurteilung der Literatur ist insofern schwierig, weil die verschiedenen Antikörper-Klassen häufig nach unterschiedlichen Gesichtspunkten untersucht und gemessen worden sind. Einige Autoren bestimmen beim VCA oder beim EA verschiedene Immunglobulin-Untergruppen, beispielsweise das VCA-IgG, das VCA-IgA bzw. das EA-IgG oder auch das EA-IgA; andere messen, ebenso wie wir, überwiegend nur das VCA-IgA.

4.5.1 Zweifellos spielt das VCA-IgA bei der Diagnose des NPC eine wichtige Rolle. Nach Ansicht von Takimoto und Mitarbeitern (1982) wird das Serum-IgA unmittelbar aus dem Nasopharynx-Tumor in das Blut sezerniert. Sie und auch Ho et al. (1978) wiesen die spezifischen IgA-Antikörper

auch im Speichel von NPC-Patienten nach. Nach weitgehend übereinstimmender Ansicht im Schrifttum scheint das VCA-IgA ein signifikanter Parameter für das Nasopharynx-Karzinom zu sein, wenngleich es sich auch gelegentlich und mit niedriger Titerhöhe bei anderen Kopf-Halsgeschwülsten, Lymphomen und bei Gesunden nachweisen läßt. Zwar wird das VCA-IgA von einigen Autoren nur als " guter Marker " bezeichnet (Wilmes et al.,1980; Wara et al.,1975; Mathew et al.,1980), andere räumen seiner Aussagekraft hinsichtlich Prognose und Verlauf jedoch einen außerordentlich hohen Stellenwert ein (Henle und Henle,1976; Epstein und Achong, 1977; Henle, Ho et al.,1977; de Thé,1980; Coates et al., 1978). Besonders die letztgenannten Arbeitsgruppen fanden hohe Titer bei Vorhandensein bzw. erfolgloser Behandlung des Tumors und beobachteten einen Abfall nach erfolgreicher Therapie sowie einen Wiederanstieg bei Auftreten eines Rezidivs. Im eigenen Krankengut ist der VCA-IgA-Titer beim lymphoepithelialen Karzinom regelmäßig positiv, beim Plattenepithel-Karzinom hingegen immer negativ gewesen (Abb. 5 und 11). Hohe VCA-IgA-Titer müssen in jedem Fall an das Vorhandensein eines NPC, insbesondere eines lymphoepithelialen Karzinoms denken lassen.

4.5.2 Das Early Antigen (EA) bzw. die entsprechenden Antikörper-Titer scheinen ebenfalls brauchbare Anhaltspunkte für Diagnose und Prognose des NPC zu geben. Nach Ansicht von Epstein und Achong (1977) wird das EA bereits dann gebildet, wenn die Virusvermehrung in der infizierten Zelle beginnt. Man unterscheidet zwischen einem " diffusen " EA in Nucleus und Cytoplasma und einem " restricted " EA, das in Form von Ansammlungen im Cytoplasma vorhanden ist. Unter Umständen ist das

EA der Virus-kodierte Inhibitor der zellulären RNA-, DNA- und Protein-Synthese. Nach Untersuchungen von de Thé und Mitarbeitern (1975) steigt der EA-Titer vor allem bei Lymphknotenbeteiligung stark an. Nach Henle und Henle (1976) sowie Henle et al. (1977) läßt sich aus der Konzentration des EA im Plasma eine Verlaufsprognose der Erkrankung stellen. Gleicher Ansicht sind auch Epstein und Achong (1977 sowie Coates et al. (1978). Besonders von Wilmes und Mitarbeitern (1979) und Takimoto et al. (1982) wird die routinemäßige Bestimmung der EA-Titer sowohl zur Absicherung der Diagnose als auch für die Verlaufskontrolle empfohlen. Diese Auffassung läßt sich - wenn auch mit geringer Fallzahl - am eigenen Krankengut bestätigen (Abb. 5 und 10). Wilmes et al. sind darüber hinaus der Ansicht, daß ein positives EA-IgA eindeutig für die Diagnose " NPC " spreche, das Problem allerdings darin liege, daß nicht jeder NPC-Kranke erhöhte EA-IgA-Titer aufweise.

4.5.3 Nach der in der Literatur mehrheitlich vertretenen Ansicht und entsprechend unseren eigenen Ergebnissen (Abb. 5 und 9) ist das Virus-Capsid-Antigen, und zwar besonders die entsprechenden Antikörper des Immunglobulins G, am wenigsten spezifisch. Zwar finden sich bei Patienten, die an einem NPC leiden, überwiegend erhöhte Titer, diese können aber auch bei infektiöser Mononucleose, beim Burkitt-Lymphom, bei Lymphomen anderer Genese, bei Kopf-Halsgeschwülsten und bei Gesund vorhanden sein. Nach Untersuchungen von Henle und Henle (1976), sowi Henle und Mitarbeitern (1977) ist auch das recht NPC-spezifische VCA-IgA bei jedem dritten Patienten mit Pfeiffer'schem Drüsenfieber während der ersten drei Wochen der Erkrankung und bei jedem vierten

Patienten mit einem Burkitt-Lymphom mehr oder weniger lange, gelegentlich auch ständig, erhöht.

Kranke mit einem lymphoepithelialen Karzinom und die erwähnten Kontrollgruppen unterscheiden sich allerdings dadurch, daß die VCA-Titer bei ersteren 10 bis 20 mal höher sind, so daß sie für den Nachweis eines NPC und dessen Verlaufskontrolle hilfreich sein können (Li Zhenquan et al.,1983; Takimoto et al.,1982; Wilmes et al.,1979; Henle und Henle,1976; Henle et al.,1977; de Thé,1980; Coates et al.,1978). Insgesamt wird aber wie bereits erwähnt, auch von diesen Arbeitsgruppen die Aussagekraft der EA- und der VCA-IgA-Titer höher eingeschätzt.

4.5.4 Das Epstein-Barr-Nucleotid-Antigen (EBNA) kann ebenfalls für die Diagnostik und die Verlaufskontrolle verwendet werden. Die EBNA-Titer sind jedoch nicht immer zuverlässig und gehören wegen des technischen Aufwandes noch nicht zu den serologischen Routineuntersuchungen. Eine Einschätzung des Tumorstadiums anhand der EBNA-Titer ist keinesfalls möglich. Dennoch ist auch der EBNA-Titer ein wichtiger zusätzlicher Baustein im Mosaik der NPC-Serologie (de Thé et al.,1975; Ho et al., 1977; Epstein und Achong,1977; Wilmes et al.,1979; Shanmugaratnam, 1979).

Einen anderen Weg der EBNA-Bestimmung haben Nakazima und Mitarbeiter (1980) sowie Takimoto et al. (1982) beschritten: Sie stellten den virusspezifischen Antikörper in Tupfpräparaten, die aus Operations- oder Biopsiematerial hergestellt wurden, mit Hilfe der Immunfluoreszenz

direkt dar. Beide kamen übereinstimmend bei undifferenzierten bzw. lymphoepithelialen Karzinomen zu positiven Ergebnissen. Aus diesem Resultat schlossen Takimoto et al., daß die Anwesenheit von EBV-Genom in Tumorzellen ein besonderes Merkmal des undifferenzierten NPC sei und der EBNA-Gewebstest deswegen zur Untermauerung der histologischen Diagnose dienen könne.

Trotz zum Teil widersprüchlicher Ansicht im Schrifttum und der unhomogenen Titerverläufe im eigenen Krankengut ist die EBV-Serologie ein wichtiger und unentbehrlicher, gelegentlich entscheidener Bestandteil der Diagnostik und Verlaufskontrolle beim Nasopharynx-Karzinom. Es ist dabei aber immer daran zu denken, daß erst die Kombination verschiedener Antikörper-Titer, die Höhe der Titer und ihre Korrelation zueinander genügend Aussagekraft besitzen. Die gute Übereinstimmung des VCA-IgG und des EA, auf die im übrigen auch de Thé et al. (1975) hingewiesen haben, geht beispielsweise aus Abb. 6 hervor (Vgl. dazu auch Abb. 7 und 8).

Die besprochenen Parameter und ihre Abhängigkeit voneinander verdeutlichen jedoch auch, daß die serologische Untersuchung im individuellen Krankheitsfall stets nur als genereller Hinweis, niemals aber als alleinige diagnostische oder prognostische Maßnahme zu betrachten ist. Am zuverlässigsten ist die Titerbestimmung für die Diagnose des NPC. Auch der Behandlungserfolg läßt sich in der Mehrzahl der Fälle von der Höhe der nach Therapieende gemessenen Titer ablesen. Relativ unzuverlässig wird die EBV-Serologie bei langfristigen Verlaufsbeobachtungen bzw. dann, wenn sie zur Prognose herangezogen werden soll. Im eigenen

Krankengut lassen sich die Titer in etwa der Hälfte der Fälle mit dem klinischen Krankheitsverlauf vereinbaren. Bei den übrigen Kranken fanden sich beispielsweise nach Behandlungsende abfallende Titer trotz klinisch nachweisbarer Tumorreste oder persistierend hohe Titer, obgleich ein Tumorresiduum bzw. -rezidiv über Jahre nicht vorlag. Vielleicht müssen gleichbleibend hohe Titer nach Behandlungsende als Ausdruck eines erhöhten Rezidiv-Risikos gewertet werden - und zwar entweder als Hinweis auf klinisch nicht erkennbares, okkultes Tumorgewebe, eine weiterbestehende Infektion mit EBV und daraus resultierende Entwicklung neuen Tumorgewebes oder eine Funktionsstörung des Immunsystems mit erhöhter Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines weiteren Tumors (Lynn et al.,1977).

4.5.5 Zusammenfassend läßt sich der Wert der EBV-Serologie beim Nasopharynx-Karzinom folgendermaßen beurteilen:

a) Für die Diagnose des NPC ist sie ein unentbehrliches Hilfsmittel. Hohe Titer, namentlich von VCA-IgG, EA und VCA-IgA, sind praktisch immer beweisend für das Vorhandensein eines Nasopharynx-Karzinoms. Mit Hilfe der Titerbestimmungen, besonders des IgA ist außerdem die Differentialdiagnose " lymphoepitheliales Karzinom " oder " Plattenepithel-Karzinom " möglich.

b) Die nach Behandlungsende untersuchten Antikörper-Titer lassen in den meisten Fällen Rückschlüsse auf den unmittelbaren Therapieerfolg zu.

c) Auch die Verlaufskontrolle und damit Prognose der Erkrankung wird durch die EBV-Serologie erleichtert. Dabei muß allerdings berücksich-

tigt werden, daß die Titer nur in etwa der Hälfte der Fälle mit dem klinischen Krankheitsverlauf übereinstimmen.

4.6 Die Behandlung des NPC

Die Therapie des Primärtumors im Nasenrachen wird einheitlich gehandhabt. Wegen des infiltrierenden Wachstums und der engen Nachbarschaft lebenswichtiger anatomischer Strukturen ist eine radikale operative Entfernung der Geschwulst nicht möglich. Therapie der Wahl ist daher die perkutane Hochvoltbestrahlung mit Gesamtdosen von 60 bis 70 Gy.

Unterschiedliche Ansichten bestehen dagegen über die Behandlung der Halslymphknoten. Denn sie sind häufig strahlenresistenter als der Primärtumor (u.a. von Ilberg et al.,1976). Dennoch spricht für die primäre Bestrahlung auch der regionären Lymphknoten zum einen, daß selbst die radikalste Neck-dissection etwaige retropharyngeale Metastasen nicht erfassen und zum anderen, daß der operative Eingriff bei Versagen der Radiotherapie schließlich immer noch durchgeführt werden kann. Der wesentliche Grund für ein primär operatives Vorgehen liegt darin, daß die Entfernung der Halslymphknoten - sei es im Rahmen einer funktionellen oder radikalen Neck-dissection - auf jeden Fall zu einer Verkleinerung der Tumormasse beiträgt und unter Umständen verhindert, daß während der sechs- bis siebenwöchigen Bestrahlung Tumorzellen aus bereits vorhandenen Metastasen haematogen verschleppt werden. Dies ist zumindest bei ausgedehntem Befall der Halslymphknoten (N_2 oder N_3) und bei einer während der Radiotherapie erkennbar werdenden Strahlenresistenz der Metastasen zu befürchten. Auch die Histologie des Tumors

muß bei der Auswahl des Behandlungsverfahrens berücksichtigt werden: Lymphoepitheliale Karzinome und ihre Metastasen sprechen wesentlich besser auf eine Bestrahlung an als das Plattenepithel-Karzinom mit seinen Absiedlungen. Auf jeden Fall sollten aber auch nach chirurgischer Revision der regionären Lymphknoten die Halsfelder postoperativ bestrahlt werden.

Im eigenen Krankengut wurde, wenn nicht internistische Gründe oder das Ausmaß der Tumorerkrankung dagegen sprachen, stets die radio-chirurgische Behandlung durchgeführt. Bei negativem Halslymphknotenbefall (N_0) bestand sie in einer beidseitigen funktionellen Neck-dissection und einer sich etwa 10 Tage später nach Abschluß der Wundheilung daran anschließenden Bestrahlung des Primärtumors und beider Halsseiten. Bei ein- oder beidseitig vorhandenen Metastasen wurde die Neck-dissection ggfs. zweizeitig mit vor- und nachgeschalteter Bestrahlung mit jeweils der Hälfte der vollen Tumordosis vorgenommen. Bei primär nahezu infauster Prognose (Stadium IV) wurde auf eine Operation verzichtet und stattdessen synchronisiert bestrahlt (Nitze et al.,1974; Ganzer, 1985). Tab. 10 enthält eine Auswahl von Behandlungsstatistiken aus dem Schrifttum, aus der ersichtlich ist, daß die Mehrzahl der Autoren von zusätzlichen operativen Maßnahmen Abstand nimmt und das NPC lediglich bestrahlt. Die Halslymphknoten-Chirurgie wird von ihnen mehrheitlich nur als " Rettungs-Chirurgie " bei Bestrahlungsversagern und bei Rezidiven nach Radiotherapie angesehen.

Unter etwas anderen Gesichtspunkten muß die Behandlung des NPC bei Kindern und Jugendlichen, die nach Glasenapp (1974) bis zu einem

Viertel des Krankengutes ausmachen, und im eigenen Material bei Lymphoepitheliomen zu 18 % vertreten sind, betrachtet werden. Denn der rasche Krankheitsverlauf und die frühe Manifestation von Fernmetastasen sprechen dafür, daß das lymphoepitheliale Karzinom in diesem Lebensalter offenbar als eine generalisierte Erkrankung aufzufassen ist (Ganzer und Goebel, 1984). Die Therapie muß deswegen um eine zusätzliche Chemotherapie ergänzt werden; dabei kommen im wesentlichen Methotrexat, 5-Fluorouracil und Bleomycin zum Einsatz. Dadurch lassen sich Fünfjahres-Überlebensraten von immerhin 50 % erreichen.

Die Kombination von Chemotherapie und Strahlenbehandlung bzw. die alleinige Chemotherapie beim Erwachsenen sind dann erforderlich, wenn Fernmetastasen nachgewiesen werden können. Im Gegensatz zur Chemotherapie im Kindesalter sind überzeugende Behandlungserfolge bisher nicht bekannt. Gleiches gilt für die primäre Kombination von Chemotherapie und Strahlenbehandlung.

4.6.1 Im Hinblick auf eigene Behandlungsergebnisse und im Schrifttum publizierte Überlebensraten scheinen folgende Therapievorschläge gerechtfertigt:

a) Der Primärtumor wird perkutan bestrahlt, wobei die Gesamtdosis 60, besser 70 Gy, betragen soll.

b) Sind Halslymphknoten nicht palpabel (N_0), wird das regionale Abflußgebiet beidseits zusammen mit dem Primärtumor mit voller Tumordosis bestrahlt. Zusätzliche chirurgische Maßnahmen kommen ggfs. erst bei Auftreten von Lymphknotenmetastasen in Betracht.

c) Bei primär palpablen beweglichen Halslymphknoten (N_1 und N_2) wird zunächst eine ein- oder beidseitige, ein- oder zweizeitige, möglichst funktionelle Neck-dissection vorgenommen. Nach Abschluß der Wundheilung, d.h. in der Regel nach 10 bis 14 Tagen, werden dann der Primärtumor und die operierten Halsseiten mit voller Tumordosis bestrahlt.

d) Bei fixierten Halslymphknoten (N_3) richtet sich die Behandlung nach der Ausdehnung des Primärtumors. In dieser noch klein (T_1 oder T_2), sollte der Versuch unternommen werden, die Metastasen radikal oder wenigstens mit Ziel der Tumorverkleinerung zu operieren. Die Bestrahlung von Primärtumor und Halsfeldern schließt sich an. Bei ausgedehnten Nasopharynx-Karzinomen mit Befall der Schädelbasis oder der Hirnnerven (T_3 und T_4) ist eine chirurgische Intervention im Halsbereich meist nicht mehr angezeigt. In diesem Fall bevorzugen wir die synchronisierte Bestrahlung des Primärtumors und seiner Metastasen.

e) Im Kindes- und Jugenalter werden Operation und Bestrahlung durch eine Kombination von Cytostatika ergänzt. Wegen der hohen Rate ernst zu nehmender Nebenwirkungen ist auf jeden Fall eine enge Zusammenarbeit mit einem onkologisch ausgebildeten Pädiater anzustreben.

f) Gesicherte Fernmetastasen (M_1) sind die Indikation für eine Chemotherapie auch im Erwachsenenalter. Der Entschluß zu einer derartigen Behandlung muß immer mit dem Abwägen der Risiken, insbesondere der therapiebedingten Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit dem bisher nicht sicher erwiesenen Nutzen für den Patienten verbunden sein.

4.7 Behandlungsergebnisse beim NPC

In Abb. 12 bis 17 sind die Drei- und Fünfjahres-Überlebensraten des eigenen

Krankengutes dargestellt. Sie liegen bei 55,2 % bzw. 50 %, getrennt nach LEC und PLC bei 76,5 % bzw. 25 % und 69,2 % bzw. 14,3 %. Tab. 10 gibt der Literatur entnommene Überlebensraten wieder, die teils dem eigenen Resultat entsprechen, teils wesentlich niedriger ausfallen. Obgleich eine derartige Zusammenstellung von " Erfolgstatistiken " mit allem Vorbehalt betrachtet werden muß, fallen doch zwei Aspekte ins Auge: Die deutlich günstigere Prognose des lymphoepithelialen gegenüber der des Plattenepithel-Karzinoms und die im Vergleich zum europäischen Schrifttum niedrigeren Heilungsraten bei asiatischen bzw. chinesischen Patienten. Möglicherweise hängt dies damit zusammen, daß in der westlichen Hemisphäre das lymphoepitheliale Karzinom mit seiner von vornherein günstigeren Prognose überwiegt. Vielleicht muß aber auch - wie weiter oben bereits geschehen - noch einmal die Frage diskutiert werden, ob das NPC in China " derselbe " Tumor ist wie in Europa. Aus der Literatur läßt sich diese Frage nicht beantworten, zumal die einleitend geschilderte Definition des NPC durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) den Begriff des " lymphoepithelialen " Karzinoms nicht mehr enthält.

Ebensowenig findet sich eine Erklärung für die überdurchschnittlich hohen Fünfjahres-Überlebensraten beim LEC, wie sie beispielsweise von Slanina et al. (1979), Leipner et al. (1981), Mesic (1981) oder Hare et al. (1963) angegeben werden. Sie entsprechen größenordnungsmäßig dem eigenen Behandlungsresultat. Daß es sich dabei nicht um Zufallsergebnisse handelt, wird durch eine kürzlich erschienene Publikation von Vikram et al. (1984) bestätigt. Diese Autoren errechneten aus ihrem Krankengut eine Fünfjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 72 % und führten sie auf die Erhöhung der Bestrahlungsgesamtdosis von 60 auf 70 Gy zurück.

Insgesamt darf man die Fünfjahres-Überlebensraten beim lymphoepithelialen Karzinom wohl mit 50 % und beim Plattenepithel-Karzinom mit etwa 20 % ansetzen - und zwar unabhängig davon, ob nur bestrahlt, ggfs. mit " Rettungs-Chirurgie ", oder kombiniert radio-chirurgisch behandelt wurde (Tab. 7 und 10).

8 Rezidiv-Lokalisation und Todesursache beim NPC

Bei 5 der 43 von uns behandelten Patienten bildete sich der Primärtumor nicht zurück, d.h. nach Behandlungsende ließ sich im Nasenrachen ein Tumorresiduum biopt isch sichern. Bei weiteren 9 Patienten kam es während des weiteren Krankheitsverlaufes zu Rezidiven, von denen doppelt so viele im Nasenrachen wie im Halsbereich lokalisiert waren (Tab. 8). Bemerkenswert ist, daß zwei der Rezidive erst nach 2 und jeweils ein Rezidiv erst nach drei bzw. vier Jahren auftraten. Ähnliche Verläufe beobachteten Applebaum und Mitarbeiter (1983) sowie Mesic et al. (1981). Ähnlich wie beim adenoidcystischen Karzinom scheint es auch beim NPC so zu sein, daß der Patient nach fünfjähriger Rezidivfreiheit noch nicht als " geheilt " angesehen werden kann.

Lymphoepitheliales und Plattenepithel-Karzinom unterscheiden sich im eigenen Krankengut weder hinsichtlich der Lokalisation noch der relativen Häufigkeit von Tumorresiduen bzw. - rezidiven (Tab. 8 und 9). Darauf wurde u.a. auch von Huang Shu-Chen (1980) und Toomey (1973) hingewiesen.

Interessanterweise bedeuten Tumorresiduum oder -rezidiv nicht unbedingt den baldigen Tod des Patienten. Wie aus Tab. 9 hervorgeht, enthält das eigene Krankengut vier Patienten, die mit einem nachweisbaren LEC und

einen Patienten, der mit einem histologisch gesicherten PLC wenigstens 5 Jahre lang gelebt haben. Letztgenannter wurde nach seinem Halslymphknotenrezidiv erneut operiert und mit einer Dosis von 40 Gy bestrahlt. Einer aus der Gruppe der Lymphoepitheliome erlitt ein Lokalrezidiv und wurde mit Methotrexat chemotherapiert, ein anderer nach einem Halslymphknotenrezidiv erneut mit einer Dosis von 40 Gy bestrahlt und bei zwei Primärtumorrezidiven bestrahlte man einmal mit einer Dosis von 60 Gy und führte im letzten Fall keine weitere Therapie durch.

Todesursache beim Nasopharynx-Karzinom sind grundsätzlich das lokale und das Halslymphknoten-Rezidiv sowie Fernmetastasen. In der Literatur wird immer wieder darauf hingewiesen, das der größte Teil der Kranken einem lokalen, therapieresistenten Tumorrest oder einem Geschwulst-Rezidiv erliegt (Hare et al.,1963; Moench et al.,1972; Mow-Ming Hsu et al.,1982 Bei 10 Verstorbenen aus dem eigenen Krankengut konnte die Ursache nachträglich in Erfahrung gebracht werden. Acht Personen waren am Tumor, zwei an anderer Ursache verstorben (eine Lungenembolie und ein zentrales Regulationsversagen). Keiner erlag seinem Halslymphknotenrezidiv. Möglicherweise ist dies dem von uns bevorzugten radio-chirurgischen Behandlungsverfahren zuzuschreiben.

4.9 Prognostische Kriterien beim NPC

Die Prognose eines einmal diagnostizierten Nasopharynx-Karzinoms richtet sich nach mehreren Kriterien. Auf die EBV-Serologie wurde bereits eingegangen. Daneben scheinen auch das Alter und das Geschlecht der Erkrankten eine Rolle zu spielen: Bei fortgeschrittenem Lebensalter und männlichem Geschlecht ist die Prognose besonders ungünstig (Shanmugaratnam et al., 1979; Hang Shu-Chen,1980; Dickson,1981; Mow-Ming Hsu et al.,1982).

Bei Plattenepithel-Karzinomen ist der Krankheitsverlauf in der Regel wesentlich ungünstiger als bei lymphoepithelialen Karzinomen. Die weiter unten beschriebenen unterschiedlichen Überlebensraten (Abb. 14 - 17) belegen dies nachdrücklich. Die Ansicht Shanmugaratnams und seiner Mitarbeiter (1979), der das NPC für einen homogenen Krebs mit verschiedenen Varianten hält und zwischen den einzelnen histologischen Typen keine scharfen Grenzen ziehen möchte, ist in diesem Zusammenhang sicherlich unzutreffend.

Ein entscheidendes prognostisches Kriterium ist das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose. Je höher das Stadium, desto geringer ist die Überlebenswahrscheinlichkeit. Dabei spielt auch die Größe des Primärtumors eine wichtige, nach Ansicht mancher Autoren (Moench et al.,1972) sogar die wichtigste Rolle. Ein bi- oder kontralateraler Halslymphknotenbefall verschlechtert die Chance für den Kranken ebenfalls. Sind fixierte Halslymphknoten-Metastasen vorhanden, ist die Überlebenswahrscheinlichkeit auch bei einem kleinen T_1-Karzinom außerordentlich gering.

4.10 Nachsorge beim NPC

Patienten, die wegen eines Nasopharynx-Karzinoms behandelt wurden, bedürfen der lebenslangen onkologischen Nachsorge. Die Untersuchungen sollen im ersten Jahr in 4-wöchigen, im zweiten Jahr in 8-wöchigen, im dritten und vierten Jahr in 3-monatigen und von da an in halbjährlichen Abständen erfolgen. Die Nachsorge findet unter Verantwortung der Klinik in Zusammenarbeit mit dem niedergelassenen HNO-Facharzt statt. Wegen der subtilen und instrumentell anspruchsvollen Untersuchungstechnik, an die wegen der vorausgegangenen Bestrahlung/oder Operation zusätzliche hohe Anforderungen gestellt werden, setzt die Nachsorge gerade beim Nasopharynx-Karzinom

große HNO-fachärztliche Erfahrung voraus. Eine intensive Kooperation mit dem Radiodiagnostiker, dem Strahlentherapeuten, dem Immunologen und ggfs. dem internistischen oder pädiatrischen Onkologen ist zusätzlich anzustreben.

Die Kontrolluntersuchung umfaßt grundsätzlich die Inspektion des Nasopharynx, die Palpation der abführenden Lymphwege und die EBV-Serologie. In von Fall zu Fall unterschiedlichen Abständen, mindestens jedoch einmal jährlich, muß die Schädelbasis tomographiert oder computer-tomographisch dargestellt werden. Das weiteren sind einmal jährlich eine Röntgenaufnahme der Lungen zum Ausschluß von Fernmetastasen sowie bei entsprechenden Beschwerden eine Leber-Sonographie und/oder ein Knochen-Szintigramm erforderlich. Allgemeinärztliche Nachuntersuchungen sind im Hinblick auf den Lokalbefund oder zur Früherkennung eines Tumorrezidivs nicht ausreichend. Die Betreuung durch den Allgemeinmediziner ist aber im Hinblick auf die allgemeine Rehabilitation und psycho-soziale Reintegration des Patienten wertvoll.

5. Schlußfolgerungen

5.1 Geschwülste des Nasopharynx sind selten. Überwiegend handelt es sich dabei um lymphoepitheliale Karzinome vom Typ Schmincke-Regaud und um Plattenepithel-Karzinome unterschiedlicher Reifegrade. Im Gegensatz zum Plattenepithel-Karzinom besteht das lymphoepitheliale Karzinom zu großen Teilen aus lymphatischem Gewebe, in der Hauptsache B-Lymphocyten und Plasmazellen.

5.2 An der Entstehung des lymphoepithelialen Karzinoms ist mit hoher Wahrscheinlichkeit das Epstein-Barr-Virus beteiligt, während dies für das Plattenepithel-Karzinom nicht erwiesen ist. Dementsprechend können beim lymphoepithelialen Karzinom die Diagnose, der Behandlungserfolg und die Verlaufskontrolle anhand von EBV-Antikörper-Titern bestätigt und kontrolliert werden. Entscheidend für die Aussagekraft der EBV-Serologie ist die Kombination verschiedener Antikörper-Titer, namentlich des VCA-IgG, des EA und des VCA-IgA.

5.3 Wichtigstes Frühsymptom des Nasopharynx-Karzinoms sind indolente Halslymphknotenschwellungen. Danach folgen rhinologische und otologische Symptome sowie in fortgeschrittenen Stadien Hirnnervenausfälle.

5.4 Die Behandlung besteht in einer Bestrahlung des Primärtumors und seiner Lymphabflußgebiete. Palpable Halslymphknoten-Metastasen werden zusätzlich im Sinne einer funktionellen oder radikalen Neck-dissection entfernt. Im Kindes- und Jugendalter ist eine zusätzliche Chemotherapie erforderlich. Bei Vorhandensein von Fernmetastasen ist sie auch im Erwachsenenalter indiziert.

5.5 Die Fünfjahres-Überlebensraten betragen beim lymphoepithelialen Karzino bis 50 %, beim Plattenepithel-Karzinom um 20 %. Eine Verbesserung der Heilungschance ist unter Umständen durch Erhöhung der Bestrahlungsgesam dosis auf 70 bis 80 Gy möglich.

5.6 Haupttodesursache sind Lokalrezidive. Fernmetastasen und Lymphknotenrez dive folgen erst an zweiter und dritter Stelle.

5.7 Die Nachsorge ist Aufgabe der behandelnden Klnik in Zusammenhang mit dem in freier Praxis tätigen HNO-Facharzt. Die Betreuung des Patienten durch den Allgemeinmediziner kann für die Rehabilitation und psycho-soz. Reintegration hilfreich sein.

6. Zusammenfassung

Anhand einer retrospektiven Krankenaktenrecherchierung wurden 55 Patienten mit Nasopharynxkarzinomen, die sich in 13 Jahren (1970 - 1982) erstmals in der HNO-Klinik der Universität Düsseldorf vorstellten, untersucht. Schwerpunktmäßig werden Symptomatik, Ätiologie, insbesondere in Bezug auf das Epstein-Barr-Virus, Virusantikörpertiterverläufe, Therapieformen und Heilungserfolge in der Langzeitnachsorge behandelt und mit anderen Veröffentlichungen verglichen. Außerdem werden histologische Verteilungen, jährliche Inzidenz, Geschlechts- und Altersverteilung, patient's und doctor's delay, Erstsymptome, TNM-Klassifikation und Staging, Rzidive und Todesursachen festgestellt und ebenfalls mit den Resultaten anderer Autoren verglichen. Die Diskussion behandelt in Bezug auf obige Parameter diagnostische und prognostische Kriterien und versucht über Vergleiche mit zahlreichen anderen Überlebensstatistiken das eigene Therapieschema und die Nachsorge zu erläutern.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Resultate:

Beim seltenen NPC handelt es sich meist um Lymphoepitheliome. Bei Erstuntersuchung zeigen 3/4 aller Fälle regionäre Metastasen der Halslymphknoten. Ätiologisch spielen genetische Faktoren in unseren Breiten keine Rolle, Umweltbedingungen kommen als Kofaktor in Frage. Eine Beteiligung des Epstein-Barr-Virus muß als nahezu sicher betrachtet werden. Die Kombination mehrerer EBV-Antikörpertiter erlaubt mit hoher Sicherheit eine auch histologische Diagnose (LEC), die unmittelbaren Therapieerfolge können kontrolliert werden, die Langzeitverläufe stimmen in der Hälfte mit dem klinischen Bild überein. Der Primärtumor wird immer bestrahlt (Dosis 70 Gy), positive Halslymphknotenbefunde werden einer Neck-dissection und anschließender Bestrahlung unterzogen. Eine synchronisierte Bestrahlung kommt bei fortgeschrittenen Stadien in Frage, Chemotherapie nur bei Kindern und Jugenlichen sowie ggfs. bei Erwachsenen mit Fernmetastasen. Nach 5 Jahren lebten insgesamt noch 50 %, bei bei den LEC sogar 69 %. Rezidive, vor allem Lokalrezidive, und Residuen sind nicht selten, bedeuten aber keineswegs eine infauste Prognose. Der Primärtumor ist die häufigste Todesursache.

7. Tabellen und Abbildungen

7.1. Tabellen

Tab.1

HISTOLOGIE	n	n %
LYMPHOEPITHEL.Ca (SCHMINCKE-RÉGAUD)	28	50,9
PLE-Ca	16	29,1
RETHOTEL-Sa	4	7,3
HÄMANGIOPERIZYTOM	1	
M. HODGKIN	1	
GERMINOZENTROZYTOM	1	
ADENOIDZYST. Ca	1	12,7
CHONDROSARKOM	1	
MALIGNES LYMPHOM	1	
KEINE HISTOL.	1	
	55	100

NPC, 1970 - 1982

Histologische Klassifizierung der Nasopharynx-geschwülste (n=55)

Tab. 2

ERSTSYMPTOM	LEC (n=28)	PLC (n=16)	ALLE (n=44)
HALSLYMPHKNOTEN	15 (53,6%)	3 (18,8%)	18 (40,9%)
RHINOL. SYMPT.	7 (25%)	5 (31,2%)	12 (27,3%)
OTOL. SYMPT.	4 (14,3%)	4 (25%)	8 (18,2%)
CEPHALGIE	2 (7,1%)	2 (12,5%)	4 (9,1%)
HIRNNERVEN	-	2 (12,5%)	2 (4,5%)

Erstsymptome beim LEC bzw. PLC (n=44)

Tab. 3

	TX	T1	T2	T3	T4	n
N0	0	5	0	3	3	11
N1	2	9*	4**	7	2	24
N2	1	3	1	1	0	6
N3	1	1	0	1	1	4
n	4	18	5	12	6	45

STAGING:

STADIUM	n
X	3
I	5
II	0
III	20
IV	17

* DAVON 2 FÄLLE MIT M_1

**DAVON 1 FALL MIT M_1

TNM-Klassifizierung und Stadium der NPC (n=45)

Tab. 4

	pT1	pT2	pT3	pT4	n
pN0	1	0	2	0	3
pN1	11*	3	6	2	22
pN2	1	0	2	0	3
pN3	2	0	1	1	4
n	15	3	11	3	32

STAGING :

Stadium	n
I	1
II	0
III	20
IV	11

* DAVON 2 FÄLLE MIT M_1

pTNM - Klassifizierung und posttherapeutisches Stadium der NPC (n=32)

Tab. 5

	pN0	pN1-3	n
N0	2	2	4
N1-3	1	29	3
n	3	31	34

Palpationsbefund und Histologie der regionären Lymphknoten (n= 34)

Tab. 6

THERAPIE	STADIUM I	II	III	IV	?	n	n %
ND + RADIATIO	1	-	17	5	1	24	53,3
RADIATIO	3	-	1	5	1	10	22,2
ND + RADIATIO + SYNCHRO	-	-	3	2	-	5	11,1
RADIATIO + SYNCHRO	-	-	1	2	-	3	6,7
ND	-	-	1	-	-	2	2,2
ø THERAPIE	-	-	1	1	-	1	4,4
	4	-	24	15	2	45	100

Therapie der NPC und Stadieneinteilung

Tab. 7

THERAPIE	n	3-JAHRES-ÜLR n	%	5-JAHRES-ÜLR n	%
ND + RADIATIO	13	10/13	76,9	5/9	55,6
RADIATIO	7	3/7	42,9	3/5	60
ND + RADIATIO + SYNCHRO	5	2/5	-	1/3	-

Überlebensraten in Abhängigkeit von der Art der Behandlung (n=25)

Tab. 8

STADIUM	RESIDUUM NRR	RESIDUUM HLK	REZIDIV NRR	REZIDIV HLK	n
I	-	-	-	-	-
II	-	-	-	-	-
III	2	-	5	1	8
IV	3	-	1	2	6
n	5		6	3	14

Lokalisation der Residuen und Rezidive in Abhängigkeit vom Tumorstadium (n=14)

Tab. 9

	3-JAHRES-ÜLR				5-JAHRES-ÜLR			
	n	%	TUMORFREI	MIT TUMOR	n	%	TUMORFREI	MIT TUMOR
LEC	7/9	77,8	-	7	4/6	66,7	-	4
PLC	3/4	75	2	1	1/3	-	1	-
ALLE	10/13	76,9	2	8	5/9	55,6	1	4

Überlebensrate der Patienten mit Residuum oder Rezidiv. Die Patienten wurden während dieser Zeit ein zweites Mal behandelt.

Tab. 10

TOR	JAHR	ZAHL	THERAPIE	3-JAHRES-ÜLR (%) LEC	PLC	ALLE	5-JAHRES-ÜLR (%) LEC	PLC	ALLE
ba	1974	467	Radiatio			33,6**			
rsson et al.	1974	61	Radiatio	69	38	66	38	38	38
ope et al.	1976	82	Radiatio						62
ng	1977	170	Radiatio						39
en Cheng-Wei	1983	15629	Radiatio						31,3
en Cheng-Wei	1983	721	Radiatio						39,1
anmugaratnam al.	1979	187	Radiatio			33,4			25,3
anina et al.	1979	151	Rad. u. ND				54	47	39
ang Shu-Chen	1980	1605	Radiatio						32,1
ipner et al.	1981	63	Radiatio	74,4	47,4	63,3	61,1	28,9	46,5
ckson et al.	1981	209	Radiatio	60,9	38,3	45,9	52,4	30,4	37,3
sic	1981	251	Radiatio				65	42	52
w Ming-Hsu et al.	1982	1555	Radiatio			67,4*			47,8
liebe et al.	1982	48	Radiatio	38**			29***		
plebaum	1982	89	Radiatio				52	17	33
henberg	1982	37	Radiatio			57			46
yer-Breiting	1983	53	Rad. u. ND				30,3	5	20,8
yne	1983	140	Radiatio						37
re et al.	1963	40	Radiatio	91	43	58	72	14	33
anlon et al.	1967	142	Radiatio				32	22	30
rez et al.	1969	79	Radiatio			38			34,2
mpson et al.	1970	47	Radiatio						56
en et al.	1971	181	Radiatio	62*	46,5*	53*	45	27,5	35
ench et al.	1972	146	Radiatio			46	36		37
pavasiliou	1974	149	Radiatio						25,7
daneta et al.	1976	43	Radiatio					10	27
gene Fälle	1983	44	Rad. u. ND	76,5	25	55,2	69,2	14,3	50

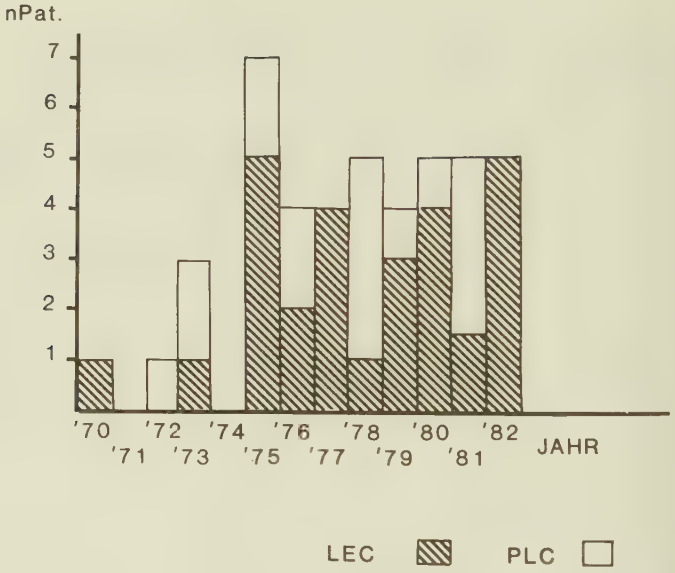
= 2-Jahres-Überlebensrate

= 4-Jahres-Überlebensrate

* = 7-Jahres-Überlebensrate

7.2. Abbildungen

Abb.1



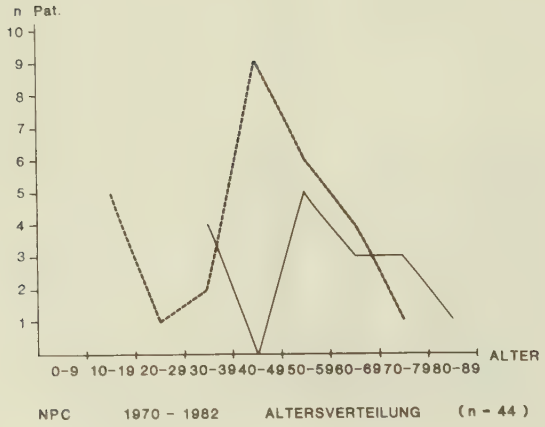
Jährliche Inzidenz der NPC (n = 44)

Abb. 2

NPC 1970 -1982

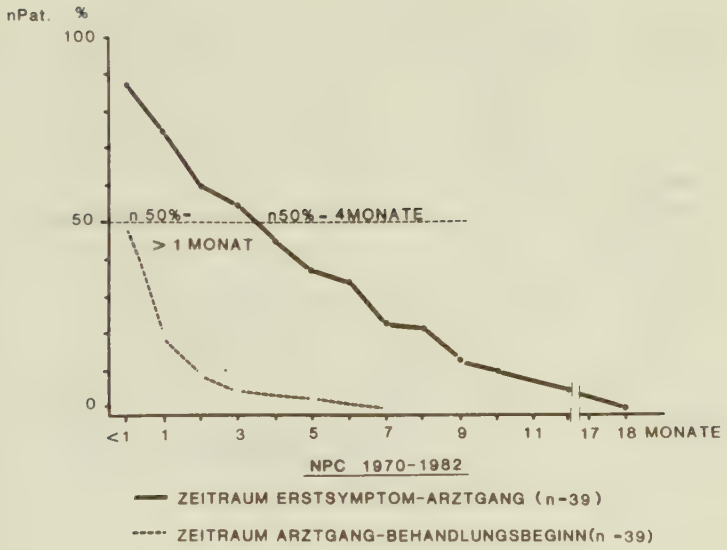
GESCHLECHTSVERTEILUNG (n = 44)

Abb. 3



Altersverteilung der NPC-Patienten getrennt nach LEC und PLC (n=44)

Abb. 4

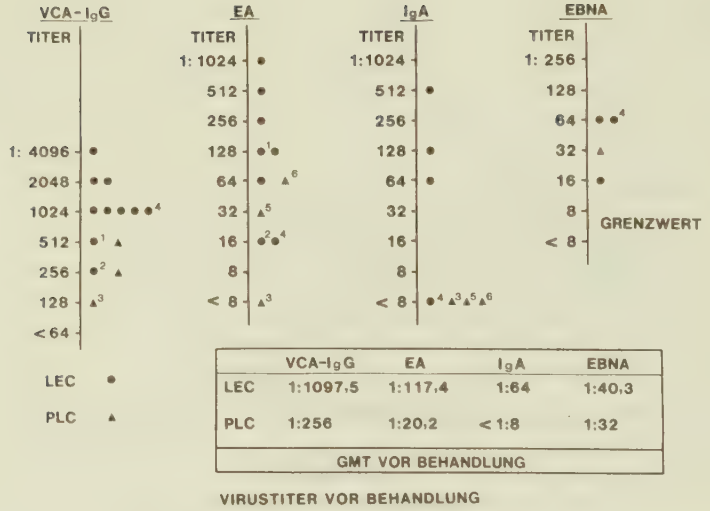


Zeitintervall Erstsymptom - Arztgang •————•

Zeitintervall Arztgang - Behandlungsbeginn o-------o

Median n 50 % -------

Abb. 5



	VCA-IgG	EA	IgA	EBNA
LEC	1:1097,5	1:117,4	1:64	1:40,3
PLC	1:256	1:20,2	< 1:8	1:32

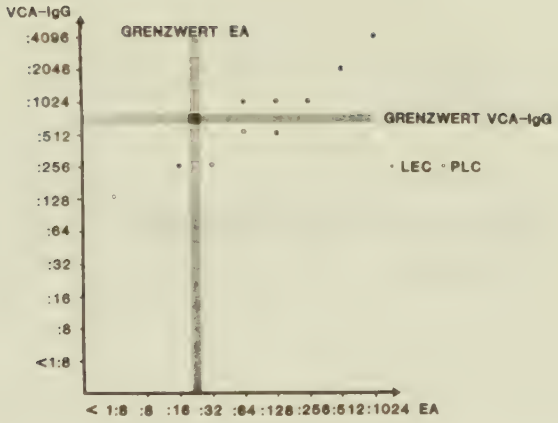
GMT VOR BEHANDLUNG

VIRUSTITER VOR BEHANDLUNG

Prätherapeutische EBV- Antikörpertiter

Ziffern bedeuten den Titer jeweils desselben Patienten

Abb. 6

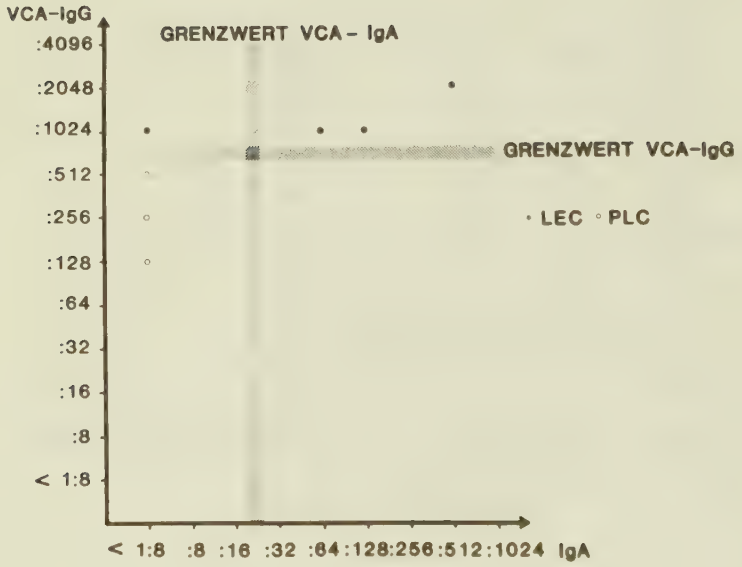


Korrelation der prätherapeutischen Antikörpertiter EA und VCA-IgG

. LEC

o PLC

Abb. 7

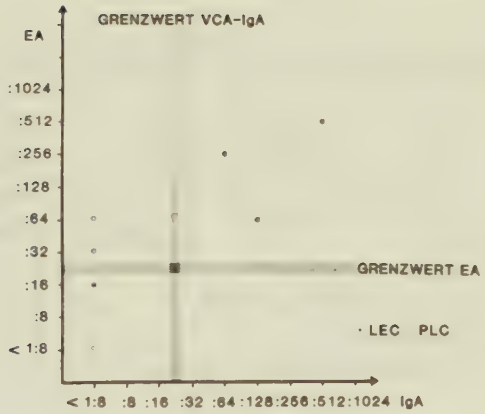


Korrelation der prätherapeutischen Antiköpertiter VCA-IgA und VCA-IgG

. LEC

o PLC

Abb. 8

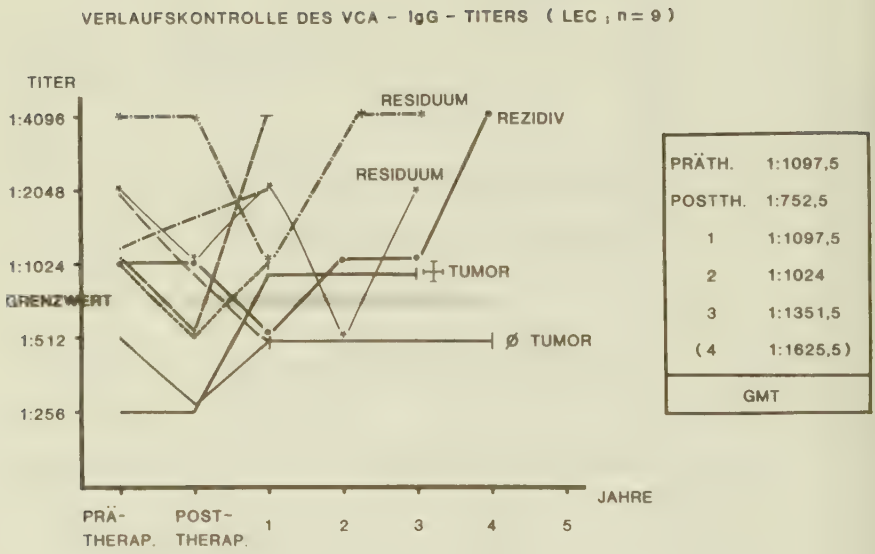


Korrelation der prätherapeutischen Antikörpertiter VCA-IgA und EA

. LEC

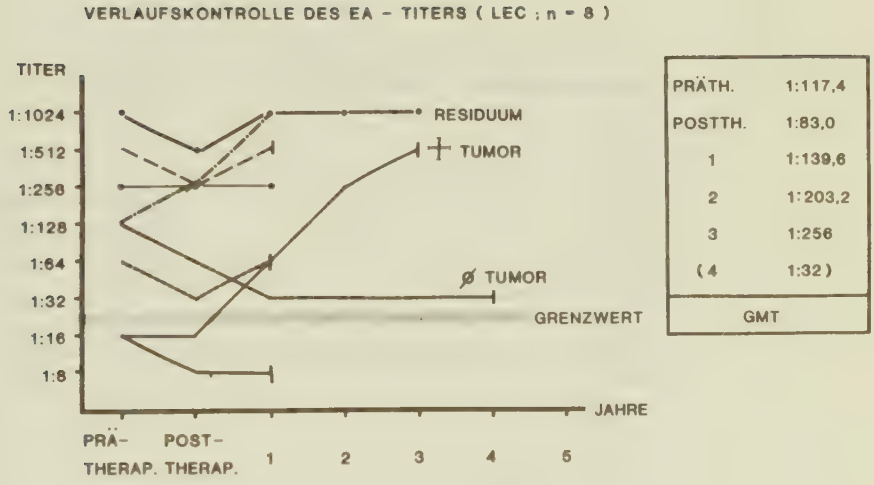
o PLC

Abb. 9



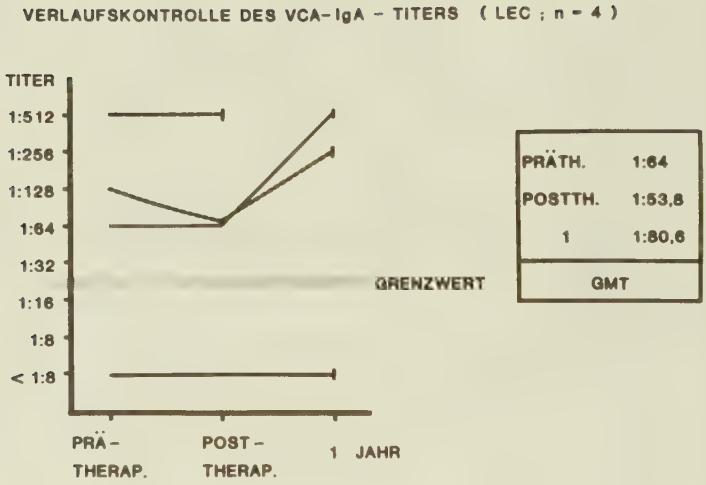
Verlaufskontrolle des VCA-IgG-Titers (LEC; n = 9)

Abb. 10



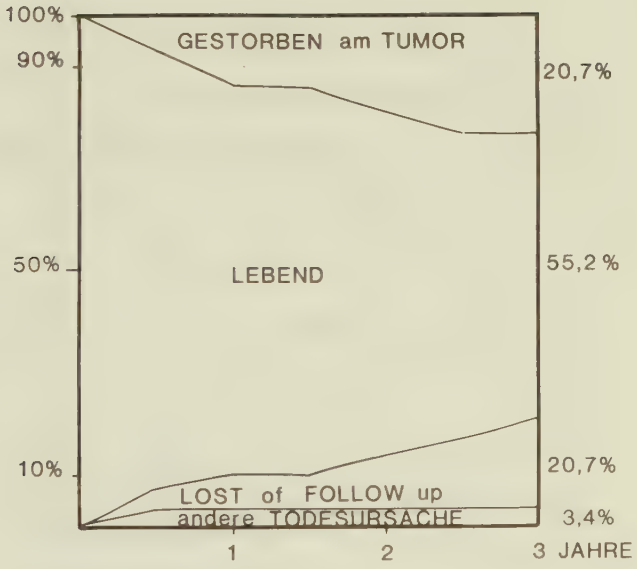
Verlaufskontrolle des EA - Titers (LEC; n = 8)

Abb. 11



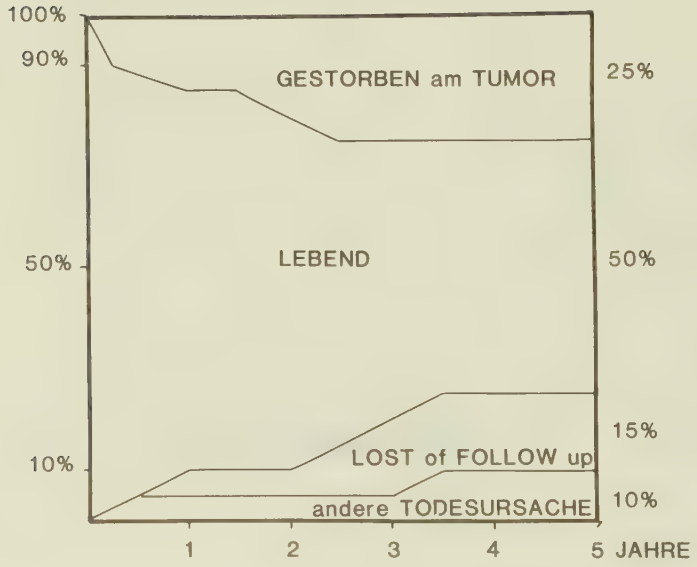
Verlaufskontrolle des VCA-IgA-Titers (LEC; n = 4)

Abb. 12



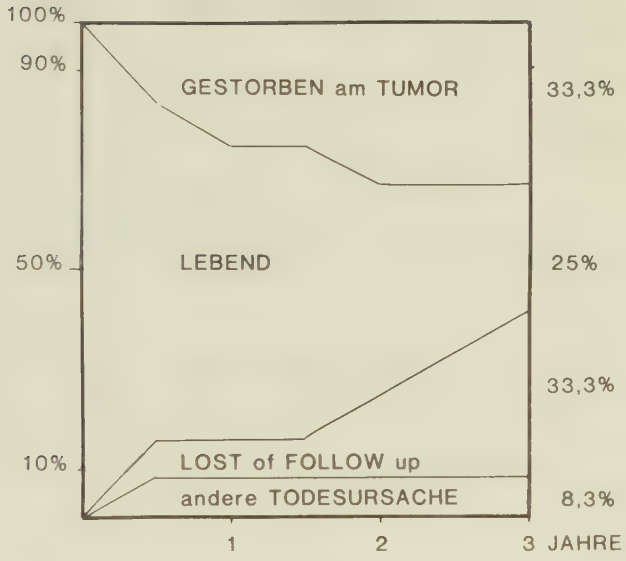
3-Jahresüberlebensraten PLC und LEC (n = 29)

Abb. 13



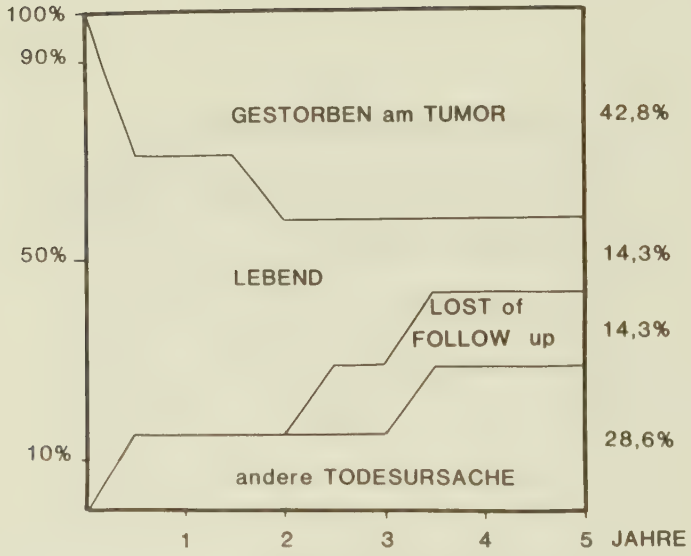
5-Jahresüberlebensraten PLC und LEC (n = 20)

Abb. 14



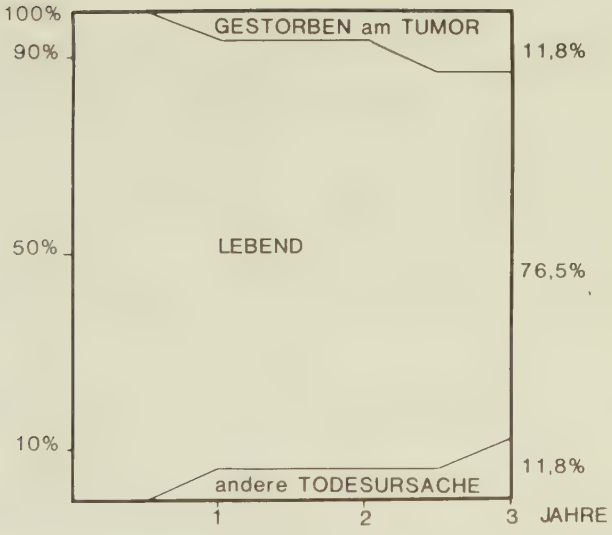
3-Jahresüberlebensrate PLC (n = 12)

Abb. 15



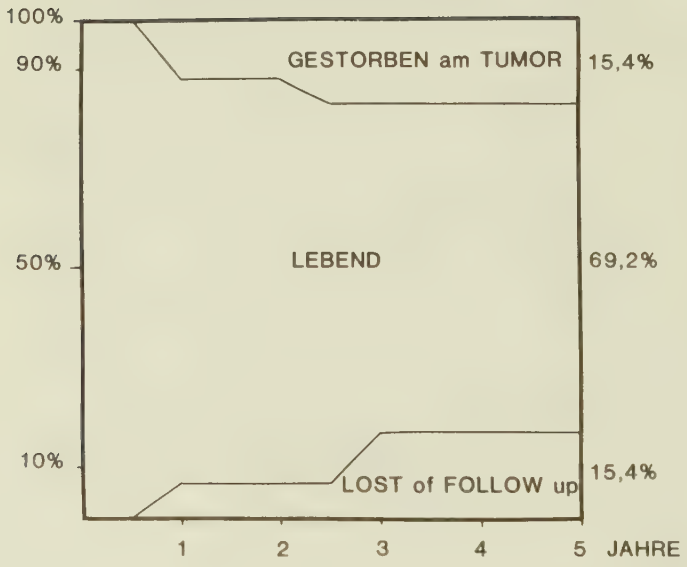
5-Jahresüberlebensrate PLC (n = 7)

Abb. 16



3-Jahresüberlebensrate LEC (n = 17)

Abb. 17



5-Jahresüberlebensrate LEC (n = 13)

8. Literaturverzeichnis

Al-Moslih, M. I., White, R. J., Dubes, G. R.: Use of a Transfection Method to Demonstrate a Monolayer Cell Transforming Agent from the EB3 Line of Burkitt's Lymphoma Cells. J. gen. Virol. 31, 1976, S. 331-345

Alth, G., Kolbabek, H., Brennig, K., Schwert, J.: Bericht über 40 Jahre Strahlentherapie des Epipharynxkarzinom. Strahlentherapie 151, 1976, S. 399-408

Applebaum, E. L., Mantravadi, P., Haas, R. : Lymphoepithelioma of the Nasopharynx. Laryngoscope 92, 1982, S.510-514

Beigel, A., Peulen, J. F., Westphal, E. : Verteilungsmuster von Histokompatibilitätsantigenen (HLA) bei Nasopharynxtumoren. Arch. Otorhinolaryngol 237, 1983, S. 285-288

Bertram, G., Sesterhenn, K.,Mödder, U. : Das nasopharyngeale Karzinom (NPC). HNO 30, 1982, S. 235-242

Buell, P. : The Effect of Migration on the Risk of Nasopharyngeal Cancer among Chinese. Canc. Res. 34, 1974, S. 1189-1191

Bui-Nghia : Einige Besonderheiten des Nasen-Rachen-Krebses in Vietnam. HNO-Praxis (DDR) 2/3, 1977, S. 90-94

Caliebe, W., Dühmke, E., Gremmel, H. : Behandlungsergebnisse bei Schmincke-Tumoren. HNO 30, 1982, S.330-345

Cammoun, M., Vogt-Hoerner, G., Mourali, N. : Tumors of the Nasopharynx in Tunisia. An Anatomic and Clinical Study Based on 143 Cases. Cancer 33, 1974, S.184-192

Chen Cheng-Wei: Persönliche Mitteilung 1983

Chen, K. Y., Fletcher, G. H. : Malignant Tumors of the Nasopharynx, Radiology 99, 1971, S.165-171

Choa, G. : Nasopharyngeal carcinoma. J. Laryngol. Otol. 88 I, 1974, S.145-158

Coates, H. L., Pearson, G. R., Neel, B. H., Weiland, L. H. : Epstein-Barr Virus-Associated Antigens in Nasopharyngeal Carcinoma. Relation to Clinical Course of American Patients. Arch. Otolaryngol. 104, 1978, S. 427-431

Dickson, R. I. : Nasopharyngeal Carcinoma : An Evaluation of 209 Patients Laryngoscope 91, 1981, S.333-354

Döhnert, G. : Über lymphoepitheliale Geschwülste. Sitzungsberichte der Heidelberger Akademie der Wissenschaften, Math. - nat. Klasse 1977, 3. Abhandlung, Springer - Verlag Berlin Heidelberg New York

Easton, J. M., Levine, P. H., Hyams, V. J. : Nasopharyngel Carcinoma in the United States. A Pathologic Study of 177 US and 30 Foreign Cases. Arch. Otolaryngol 106, 1980, S.88-91

Epstein, M. A., Hunt, R. D.,Rabin, H. : Pilot Experiments with EB Virus in Owl Monkeys (Aotus trivirgatus). I. Reticuloproliferative Disease in an Inoculated Animal. Int. J. Cancer 12, 1973, S.309-318

Epstein, M. A., zu Hausen, H., Ball, G.,Rabin, H. : Pilot Experiments with EB Virus in Owl Monkeys (Aotus trivirgatus). III. Serological and Biochemical Findings in an Animal with Reticuloproliferative Disease Int. J. Cancer 15, 1975, S.17-22

Epstein, M. A., Achong, B. G. : Recent Progress in Epstein-Barr Virus Research. Ann. Rev. Microbiol. 31, 1977, S.421-445

Ganzer, U., Göbel, U. : Moderne Behandlungsstrategien bei Kopf-Halsgeschwülsten im Kindes- und Jugendalter - Eine Übersicht. Laryngol.Rhinol. Otol. 63, 1984, S.113-119

Ganzer, U. : Die Synchronisationstherapie als Palliativmaßnahme bei inkurablen Kopf- und Halsgeschwülsten. Laryngol. Rhinol. Otol. 64, 1985, S.21-24

Glasenapp, G. B. : Zur Prognose der Nasenrachenmalignome im Kindes- und Jugendalter. Laryngol. Rhinol. 53, 1974, S.13-17

Han-Sen Chen : Significance of Desguamated Cells of Nasopharyngeal Mucosa based on 1081 Cases of Nasopharyngeal Carcinoma. Arch. Otolaryngol. 94, 1982, S.181-183

Hare, H. F.,Crews, Qu. J. jr. : Nasopharyngeal Tumors: Three to Five Year Survivals. Am. J. Roentgenol. 89, 1963, S.35-40

Henderson, B. E. : Nasopharyngeal Carcinoma: Present Status of Knowledge. Cancer Res. 34, 1974, S.1187-1188

Henle, G., Henle, W. : Epstein-Barr Virus-Specific IgA Serum Antibodies as an Outstanding Feature of Nasopharyngeal Carcinoma. Int. J. Cancer 17, 1976, S.1-7

Henle, W., Ho, J. H. C.,Henle, G., Chau, J. C. W., Kwan, H. C. : Nasopharyngeal Carcinoma: Significance of Changes in Epstein-Barr Virus-related Antibody-Patterns Following Therapy. Int. J. Cancer 20, 1977, S.663-672

Ho, J. H. C. : Stage Classification of Nasopharyngeal Carcinoma : A Review. In: Nasopharyngeal Carcinoma: Etiology and Control, de Thé, G., Ito, Y. (Eds.), I.A.R.C. Scientific Publications, No.20, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1978, S.99-113

Ho, H. C., Kwan, H. C., Mun, H. NG., de-Thé, G. : Serum IgA Antibodies to Epstein-Barr Virus Capsid Antigen Preceding Symptoms of Nasopharyngeal Carcinoma. Lancet 2, 1978, S.436

Hohenberg, G. : Strahlentherapie beim Nasopharynxmalignom. Auswertung von 37 Fällen. Laryngol. Rhinol. Otol. 61, 1982 S.438-440

Hoppe, R. T., Goffinet, D. R., Bagshaw, M. A. : Carcinoma of the Nasopharynx. Eighteen Years' Experience with Megavoltage Radiation Therapy. Cancer 37, 1976, S.2605-2612

Huang Shu-Chen : Nasopharyngeal Cancer: A Review of 1605 Patients treated Radically with Cobalt 60. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 6, 1980, S.401-407

von Ilberg, C., Kleinmann, H., Arnold,W. : Das Schmincke-Karzinom des Nasopharynx. Laryngol. Rhinol. 55, 1976, S.420-428

John, A. C., Busby, E. R., Jones, P. H. : Long-term survival in nasopharyngeal carcinoma. J. Laryngol. Otol. 94, 1980, S.1265-1275.

Jung, H. : Intravitale Lymphabflußuntersuchungen vom Nasenrachendach beim Menschen. Laryngol. Rhinol. 53, 1974, S.769-773

Larsson, L. G., Seelig, I. : Malignant Nasopharyngeal Tumors. Result of radiation therapy. Acta Radiol. Ther. Phys. Biol. 15, 1976, S.209-218

Leipner, N.,Barwig, P., Frommhold, H. : Karzinome des Nasenrachens. Klinische Aspekte - Behandlungsergebnisse - Optimierungskriterien. Laryngol. Rhinol. 60, 1981, S.321-328

Levine, P. H., Connelly, R. R., Easton, J. M. : Demographic Patterns for Nasopharyngeal Carcinoma in the United States. Int. J. Cancer 26, 1980, S.741-748

Lindström, J., Hallen, O. : Long - Term Treatment and Prognosis of Malignant Tumors of the Nasopharynx. ORL 37, 1975, S.103-108

Li Zhenguan, Li Wanjun, Xie Jianwei, Chen Jianjing, Chang Yuxing : The Value of EBV Immunovirology in the Diagnosis of Nasopharyngeal Carcinoma (NPC). Aus dem Tumor Hospital / Cancer Institute of Zhongshan Medical College, Guanzhou, China. 1983

Lynn, T.c., Mow-ming Hsu, Ti Hsieh, Shih-mien Tu : Prognosis of Nasopharyngeal Carcinoma by Epstein-Barr Virus Antibody Titer. Arch. Otolaryngol. 103, 1977, S.128-132

Mallen, R. W., Shandro, W. G. : Nasopharyngeal carcinoma in Eskimos. Canad. J. Otolaryngol. 3:2, 1974, S.175-179

Mathew, G. D., Qualtiere, L. F., Neel B.D.III, Pearson G.R. : Immunglobulin A Antibody to Epstein-Barr Viral Antigens and Prognosis in Nasopharyngeal Carcinoma. Otolaryngol. Head Neck Surg. 88, 1980, S.52-57

Mc Callum, D. : Carcinoma of the nasopharynx. A review of 20 patients. J. Laryngol. Otol. 88 II, 1974, S.843-849

Mesic, J. B., Fletcher, G. H., Goepfert, H. : Megavoltage Irradiation of Epithelial Tumors of the Nasopharynx. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 7, 1981, S.447-453

Meyer - Breiting, Persönliche Mitteilung, 1983

Moench, H. C., Phillips, T. L. : Carcinoma of the Nasopharynx. Review of 146 Patients with Emphasis on Radiation Dose and Time Factors. Am. J. Surg. 124, 1972, S.515-519

Hsu, M. M., Huang, S. C., Lynn, T. C., Hsieh, T.,Tu, S. M. : The Survival of Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. Otolaryngol. Head Neck Surg. 90, 1982, S.289-295

Muhle, G. : Nasopharynxkarzinom: Eine Auswertung von 59 Fällen. Dissertation 1982, Med. Fakultät d. Univ. Düsseldorf

Nadol, J. B. : Viral Particles in Nasopharyngeal Carcinoma. Laryngoscope 87, 1977, S.1932-1937

Nakazima, A., Arnold, W. : Aktuelle Diagnostik des Nasopharynxkarzinoms. Arch Otorhinolaryngol. 227, 1980, S.508-511

Nitze, H. R., Ganzer, U., Vosteen, K. H. : Synchronization of Human Tissues and its Consequences for Cancer Therapy in ENT. Cell Kinetic and Clinical Studies. Adv. Oto-Rhino-Laryngol. 21, 1974, S.82-155

Papavasilou, C. G. : Cancer of the Nasopharynx - Inzidence, clinical course and results of therapy: a report from Greece. Clin. Radiol. 25, 1974, S.409-414

Parikh, S. D., El-Ghamrawi K.A. : Cancer of the naso-pharynx in Kuwait. J. Laryngol. Otol. 92, 1978, S.681-691

Payne, D. G. : Carcinoma of the nasopharynx. J. Otolaryngol. 12:3, 1983, S.197-202

Perez, C. A., Ackermann, L. V., Mill, W. B., Ogura J.H., Powers, W. E. Cancer of the Nasopharynx. Factors Influencing Prognosis. Cancer 24, 1969, S.1-17

Scanlon, P. W., Rhodes, R. E. jr.,Woolner L. B., Devine K.D., Mc Bean, J. B. : Cancer of the Nasopharynx. 142 Patients Treated in the 11 Year Period 1950-1960. Am. J. Roentgenol. 99, 1967, S.313-325

Scheerer, W. D., Lammert, F. : Morphologie und Wachstum des Nasenrache raumes von 3 Jahren bis zum Erwachsenenalter. Arch. Otorhinolaryngol 2 1980, S.221-229

Schmincke, A. : Über lymphoepitheliale Geschwülste. Ziegler, Beiträge zur pathologischen Anatomie 68, 1921, S.161-169

Sesterhenn, K., Krueger, G.R.F., Bertram, G., Sesterhenn, I. : Zum lymphoepithelialen Karzinom des Oropharynx. Häufigkeit und Differentia diagnose. HNO 30, 1982, S.243-249

Shanmugaratnam, K., Chan, S. H., de-Thé, G., Goh, J. E. H., Khor, T. H Simons, M. J., Tye, C. Y. : Histopathology of Nasopharyngeal Carcinoma Correlations with Epidemiology, Survival Rates and Other Biological Ch racteristics. Cancer 44, 1979, S.1029-1044

Simons, M. J., Day, N. E., Wee, G. B., Shanmugaratnam, K., Ho, H. C., Wong, S. H., Ti T.K., Yong, N. K., Dormalignam S., de-Thé,G. : Naso- pharyngeal Carcinoma V: Immunogenetic Studies of Southeast Asian Ethni Groups with High and Low Risk for the Tumor. Cancer Res. 34, 1974, S.1192-1195

Slanina J., Wannenmacher, M., Mittermayer C., Allgeier G. : Zur Progno der Epipharynxtumoren - Retrospektive Analyse von 151 Patienten des Freiburger Einzuggebietes der Behandlungsjahre 1948-1977. Strahlenthe- rapie 155, 1979, S.529-535

Takimoto, T., Furukawa, M., Morishita, K., Umeda, R., Hatano, M. : Nasopharyngeal Carcinoma in Japan Clinical Evaluation of EBV Serology and EBV-associated Nuclear Antigens Test. Auris-Nasus-Larynx (Tokyo 9, 1982, S.151-163

de Thé, G., Ambrosioni, J. C., Ho, H. C., Kwan, H.C. : Lymphoblastoid Transformation and Presence of Herpes-type Viral Particles in a Chinese Nasopharyngeal Tumour cultured in vitro. Nature 221, 1969, S.770-771

de Thé, G., Ho, J. H. C., Ablashi D.V., Day, N. E., Macario, A. J. L., Martin-Berthelon, M. Cl., Pearson, G., Sohier R. : Nasopharyngeal Carcinoma. IX Antibodies to EBNA and Correlation with Response to other EBV Antigens in Chinese Patients. Int. J. Cancer 16, 1975, S. 713-721

de Thé, G. : Epstein-Barr Virus Behaviour in Different Populations and Implications for Control of Epstein-Barr Virus associated Tumors. Cancer Res. 36, 1976, S.692-695

de Thé G. : Role of Epstein-Barr Virus in Human Diseases: Infectious Mononucleosis, Burkitt's Lymphoma and Nasopharyngeal Carcinoma. Viral Oncology, ed. by George Klein, Raven Press, New York, 1980

Thompson, R. W., Doggett, R. L. S., Bagshaw, M. A. : Ten-Year Experience with Linear Accelerator Irradiation of Cancer of the Nasopharynx. Radiology 97, 1970, S.149-155

Toomey, J. M. : Cysts and Tumors of the Pharynx. In: Paparella and Shumrick, Otolaryngol Vol. 3.: Head and Neck, 1973, S.341-347

Trotter, W. : Malignant Tumours of the Naso-pharynx. Lancet I, 1911, S.1277

Trumper, P. A., Epstein, M. A., Gioranella, B. C., Finerty, S. : Isolation of Infectious EB Virus from the Epithelial Tumour Cells of Nasopharyngeal Carcinoma. Int. J. Cancer 20, 1977, S.655-662

UICC : TNM-Klassifikation der malignen Tumoren, UICC, 1979, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York

Urdaneta, N., Fischer, J. J., Vera, R., Gutierrez, E. : Cancer of the Nasopharynx. Review of 43 Cases Treated with Supervoltage Radiation Therapy. Cancer 37, 1976, S.1707-1712

Vikram, S., Strong, E. W., Manolatos, S. M., Mishra, U. B. : Improved Survival in Carcinoma of the Nasopharynx. Head and Neck Surgery 7, 1984, S.123-128

Vogel, O. : Die Prognose der bösartigen Nasenrachengeschwülste Dissertation 1970, Med. Fakultät d. Univ. Düsseldorf

Wang, C. C. : Treatment of Carcinoma of the Nasopharynx by Irradiation. Ear, Nose and Throat J. 56, 1977, S.97-101

Wara, W. M., Wara, D. W., Phillips, T. L., Ammann, A. J. : Elevated IgA in Carcinoma of the Nasopharynx. Cancer 35, 1975, S.1313-1315

Wilmes, E., Wolf, H., Deinhardt, F., Naumann, H. H. : Die Bedeutung von Epstein-Barr-Virus-Antikörpern für Diagnose und Verlauf des Nasopharynxkarzinoms. Laryngol. Rhinol. 58, 1979, S.911-915

Wilmes, E., Wolf, H. : Epstein-Barr-Virus - Ein Klinisch relevanter Marker für das Nasopharynxkarzinom ? Arch. Oto-Rhino-Laryngol. 227, 1980 S.506-508

Wilmes, E., Wolf, H. : Untersuchungen zur Persistenz von Epstein-Barr-Virus. Arch Oto-Rhino-Laryngol. 231, 1981, S.773-774

Wilmes, E., Wolf, H. : Zur viralen Genese von Carcinomen des Waldeyer'schen Rachenringes. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. 235, 1982, S.677

Wolf, H., zur Hausen, H., Klein, G., Becker, V., Henle, G., Henle, W. : Attempts to Detect Virus- Specific DNA Sequences in Human Tumors, III Epstein-Barr Viral DNA in Non-Lymphoid Nasopharyngeal Carcinoma Cells. Med. Microbiol. Immunol. 161, 1975, S.15-21

zur Hausen, H., Schulte-Holthausen, H., Klein, G., Henle, W., Henle, G., Clifford, P., Santesson, L. : EBV DNA in Biosies of Burkitt Tumours and Anaplastic Carcinomas of the Nasopharynx. Nature 228, 1970, S.1056-1058

zur Hausen, H., Diehl, V., Wolf, H., Schulte-Holthausen H., Schneider, U. : Occurencen of Epstein-Barr Virus Genomes in Human Lymphoblastoid Cell Lines. Nature New Biol. 237, 1972, S.189-190

9. Danksagung

Herrn Professor Dr. med K. H. Vosteen möchte ich meinen Dank für die Möglichkeit, an der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Düsseldorf diese Arbeit erstellen zu dürfen, aussprechen. Insbesondere danke ich für die Möglichkeit der Einsichtnahme in alle Krankenakten der Tumor-Kartei.

Herrn Professor Dr. med. U. Ganzer möchte ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung bei der Erstellung der Arbeit danken.

10. Lebenslauf

Am 11. 3. 1960 wurde ich, Ralf Bräuninger, als ältester Sohn der Eheleute Paul und Gertrud Bräuninger, geb. Schifferdecker, in Düsseldorf geboren.

Nach Absolvierung der Grundschule von 1966 - 1969 besuchte ich von 1969 - 1978 das Lessing-Gymnasium in Düsseldorf bis zur Erlangung der allgemeinen Hochschulreife.

Im Wintersemester 1978/79 nahm ich das Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf auf. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Sommersemester 1980, den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung im Sommersemester 1981, den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung im Wintersemester 1983/84 und den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung im Wintersemester 1984/85. Die Erlangung der Approbation als Arzt erfolgte im Mai 1985.

Seit Juli 1985 bin ich als Assistenzarzt an der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Düsseldorf tätig.